

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-520316

(P2002-520316A)

(43) 公表日 平成14年7月9日 (2002.7.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 211/24		C 0 7 D 211/24	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/166		A 6 1 K 31/166	4 C 0 6 3
31/277		31/277	4 C 0 8 6
31/451		31/451	4 C 2 0 6
31/454		31/454	4 H 0 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 144 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-559090 (P2000-559090)
 (86) (22) 出願日 平成11年7月7日 (1999.7.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年1月9日 (2001.1.9)
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 9 9 / 0 2 1 7 8
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 2 8 5 9
 (87) 国際公開日 平成12年1月20日 (2000.1.20)
 (31) 優先権主張番号 9 8 1 4 8 8 6 . 9
 (32) 優先日 平成10年7月10日 (1998.7.10)
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)
 (31) 優先権主張番号 9 8 2 1 6 9 9 . 7
 (32) 優先日 平成10年10月7日 (1998.10.7)
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 アストラゼネカ・アクチエボラーク
 スウェーデン国エス-15185セーデルティ
 エ (番地なし)
 (72) 発明者 ビーター・ロバート・バーンスタイン
 アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437.
 ウィルミントン、ビー・オー・ボックス
 15437、コンコードバイク1800
 (72) 発明者 ロバート・フランク・デディナス
 アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437.
 ウィルミントン、ビー・オー・ボックス
 15437、コンコードバイク1800
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

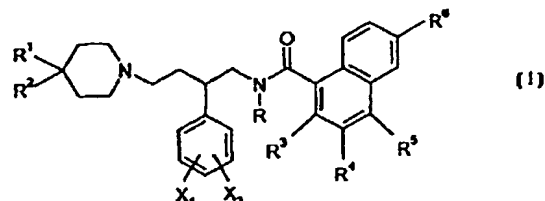
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニューロキニン受容体アンタゴニストとしてのN-置換ナフタレンカルボキサミド

(57) 【要約】

本発明はニューロキニン受容体アンタゴニストとしてのN-置換ナフタレンカルボキサミドを提供することを目的とする。式(1)

【化1】



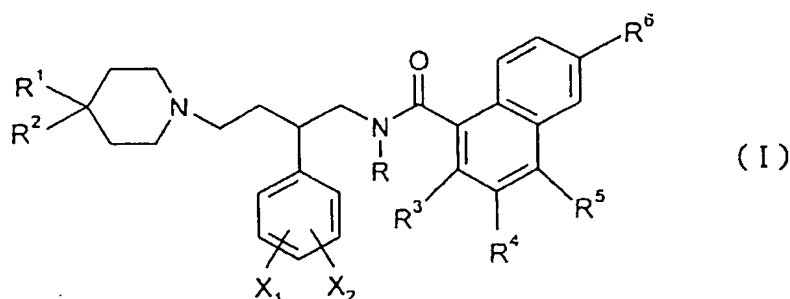
(式中、Rはアルキルであり；R¹は場合により置換されているフェニル、2-オキソ-テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニルまたは2-オキソ-1-ピペリジニルであり；R²は水素、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルアミノ、アシル、アルキル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N,N-ジアルキルカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）、ヒドロキシ、チオアシル、チオカルバモイル、N-アルキルチオカルバモイル、また

はN,N-ジアルキルチオカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）であり、X₁またはX₂のうち少なくとも1個がハロである場合、X₁およびX₂は独立して水素またはハロであり；そしてR¹、R⁴、R⁵およびR⁶は独立して水素、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルまたはアルキルスルホニルである）の化合物は少なくとも1種のタキキニン受容体のアンタゴニストであり、鬱病、不安症、喘息、痛み、炎症、尿失禁および他の疾患状態の治療において有用である。それらの製造法、それらを含有する組成物およびそれらの使用が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

【化1】



(式中、Rはアルキルであり；

R¹は場合により置換されるフェニル、2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニルまたは2-オキソ-1-ピペリジニルであり；

R²は水素、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコシカルボニル、アルカノイルアミノ、アシル、アルキル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N,N-ジアルキルカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）、ヒドロキシ、チオアシル、チオカルバモイル、N-アルキルチオカルバモイル、またはN,N-ジアルキルチオカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）であり；

X₁またはX₂のうち少なくとも1個がハロである場合、X₁およびX₂は独立して水素またはハロであり；そして

R³、R⁴、R⁵およびR⁶のうち少なくとも1個が水素でない場合、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は独立して水素、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルまたはアルキルスルホニルである）

の化合物、その薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項2】 R¹は場合によりC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルチオ；C₁₋₆アルキルスルフィニル；C₁₋₆アルキルスルホニル；C₁₋₆アルコキシ；ヒドロキシ；アミノ；ハロ；カルボキシ；C₁₋₆アルコシカルボニル；ニトロ；C₁₋₆アルキルアミノ；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ；トリフルオロメチル；カルバモイル；C₁₋₆アルキルカルバモイル；ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル；トリフルオロ

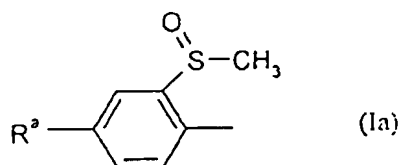
メチルチオ；トリフルオロメチルスルフィニル；トリフルオロメチルスルホニル； C_{1-6} アルカンスルホンアミド； C_{1-6} アルカノイル； $N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ； C_{1-6} アルカノイルアミノ；ウレイド； C_{1-6} アルキルウレイド；ジ- C_{1-6} アルキルウレイド； C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ；2-オキソピロリジノ； N -オキソ- N,N -ジ- C_{1-6} アルキルアミノ； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ； C_{1-6} アルコキシカルボニルカルボニルアミノ； C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルコキシ；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；および上記置換基の何れかにより置換された C_{1-6} アルキルにより置換されるフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R^1 はオルト位が C_{1-6} アルキルチオ； C_{1-6} アルキルスルフィニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；トリフルオロメチルチオ；トリフルオロメチルスルフィニル； C_{1-6} アルカンスルホンアミド； C_{1-6} アルカノイル； C_{1-6} アルコキシカルボニル；スクシンアミド；カルバモイル； C_{1-6} アルキルカルバモイル；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルキルカルバモイル； C_{1-6} アルカノイルアミノ；ウレイド； C_{1-6} アルキルウレイド、ジ- C_{1-6} アルキルウレイド；アミノ； C_{1-6} アルキルアミノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノにより置換され、場合によりさらに置換されるフェニル基である請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】 R^1 はオルト位がメチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルウレイド、ジメチルウレイド、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノにより置換されるフェニルである請求項1～3の何れかの項記載の化合物。

【請求項5】 R^1 は

【化2】



(式中、 R^2 は水素、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキルスルフィニルまたはカルボキシである)である請求項1～4の何れかの項記載の化合物。

【請求項6】 R¹はフェニルであり、何れのオルト-メチルスルフィニル置換基も(S)-配置を有する請求項1～5の何れかの項記載の化合物。

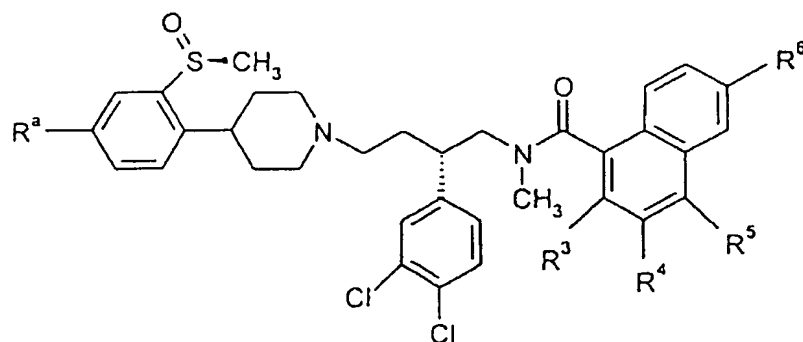
【請求項7】 R¹は2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニルである請求項1～4の何れかの項記載の化合物。

【請求項8】 R¹は2-オキソ-1-ピペリジニルである請求項1～4の何れかの項記載の化合物。

【請求項9】 R²は水素である請求項1～8の何れかの項記載の化合物。

【請求項10】 式

【化3】



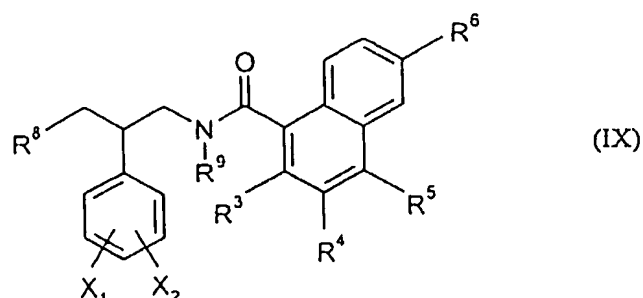
(式中、R^aは水素、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆アルキルスルフィニルまたはカルボキシであり；R³は水素であり；R⁴はシアノまたはニトロであり；R⁵は水素またはシアノであり；そしてR⁶は水素である)である請求項1～6の何れかの項記載の化合物。

【請求項11】 N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドまたはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項12】 N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[4-メトキシー-(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドまたはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 13】 式 (IX) :

【化 4】



(式中、R⁹は水素または請求項 1 で定義された R 基であり、X₁、X₂および R³ - R⁶は請求項 1 で定義された通りであり；そして R⁸は -CHO、-CH₂OR¹⁰ (ここで R¹⁰は水素である) またはそのエステル、または C₁₋₆アルキルである) の化合物、その薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体。

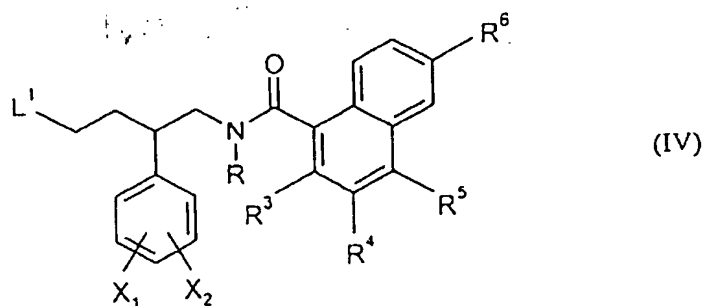
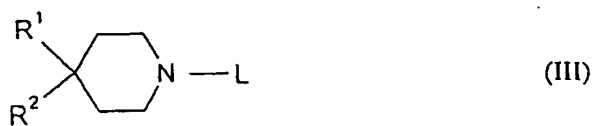
【請求項 14】 R がメチルである塩基または薬学的に許容しうる塩の形態である請求項 1 ~ 10 および 13 の何れかの項記載の化合物。

【請求項 15】 請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の化合物および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物。

【請求項 16】 治療に必要な患者に有効量の請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の化合物を投与することからなる、少なくとも 1 種のタキニン受容体の拮抗作用が有益である疾患状態を治療する方法。

【請求項 17】 a) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物

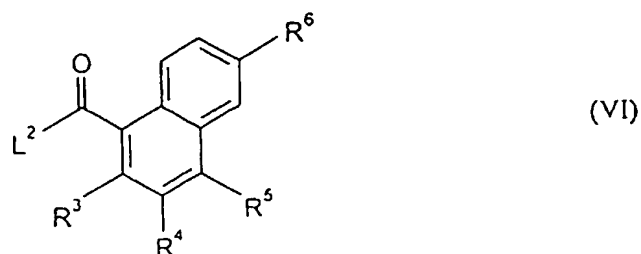
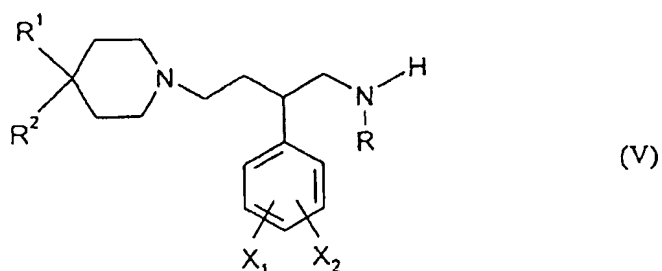
【化 5】



(式中、R、R¹-R⁶、X₁およびX₂は請求項1で定義された通りであり；そしてLおよびL¹は式(III)および(IV)の化合物の還元的アミノ化がN-C結合を形成するような基である)と反応させるか；または

b) 式(V)の化合物を式(VI)の化合物

【化6】



(式中、R¹-R⁶、R²、X₁およびX₂は請求項1で定義された通りであり；L²は脱離基であり；そして他の官能基は必要に応じて保護される)と反応させ；そ

して

- i) すべての保護基を除去し；
- ii) 場合により薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を生成することからなる式 (I) の化合物、その薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はN-置換ナフタレンカルボキサミド、そのような化合物を含有する医薬組成物、それらの使用、およびそれらの製造法に関する。これらの化合物はニューロキニンとして知られている内因性神経ペプチドのタキキニンの薬理学的作用を中和し、このような拮抗作用が望ましい場合に有用である。

【0002】

タキキニンは共通のC-末端アミノ酸配列を有する神経ペプチドの1つである。哺乳動物のタキキニンにはP物質(SP)、ニューロキニンA(NKA)およびニューロキニンB(NKB)がある。さらに、神経ペプチドYおよび神経ペプチドKと呼ばれる少なくとも2種のN-末端が延長された形態のNKAがある。タキキニンは末梢および中枢神経系に幅広く分布する。少なくとも3種の受容体が3つの主要なタキキニンに対して知られており、アゴニストSP、NKAおよびNKBに対するそれらの相対的選択性に基づいて、これらの受容体はそれぞれNK1(ニューロキニン1)、NK2(ニューロキニン2)およびNK3(ニューロキニン3)受容体として分類される。

【0003】

上記したように、SP、NKAおよびNKBは中枢神経系に存在する。SPはしばしばNKAと一緒に局在する。末梢神経系では、NKAおよびSPがカプサイシン感受性の主要な求心性ニューロンの終末に優勢に局在する。末梢の第2の主要なタキキニン源は胃腸管の腸筋および粘膜下神経叢の神経細胞体に存在する。他の神経細胞源には、唾液腺を刺激する神経細胞および膀胱の壁内神経細胞の一部がある。腸の内分泌性細胞、頸動脈小体の実質細胞、副腎腺のクロム親和性細胞、下垂体前葉の細胞、好酸球および血管内皮細胞などの幾つかの他の部位でタキキニン様免疫反応性が証明されている。ヒトリリンパ球もまたP物質を産生することが証明されている。

【0004】

タキキニンの重要な作用はCNSでの作用の基礎と考えられている神経細胞の刺激、例えば脊髄の二次感覚ニューロンの刺激作用、脊髄反射および痛みの誘導

の活性化、中枢神経化学応答の誘導、例えばドーパミン代謝、自発的応答、塩および水の摂取調節の刺激である。末梢神経系において、タキキニンによる神経細胞刺激は伝達物質の放出を容易にする。例えば、モルモット回腸の収縮は部分的に神経性機構が、また部分的に直接作用が媒介する。

【0005】

タキキニンは交感神経節の神経細胞活性化を調節する。主要な球心性ニューロンの側枝から放出されたタキキニンは遅い興奮性シナプス後電位の媒介物質として作用する。SPおよびNKAの中枢投与は交感神経活性の活性化によりラットの頻拍および血圧上昇を誘発する。

【0006】

タキキニンは静脈内注入後の一時的な血圧降下として生体内で測定可能な内皮依存型血管拡張をひき起こす。その作用には内皮細胞に存在するNK₁受容体が介在し、酸化窒素の放出が関与すると考えられている。タキキニンが媒介する内皮細胞の刺激はまた、それらの増殖、移動および血管形成を誘発するため、成長および修復において適当な役割を果たすと考えられる。特定の血管において、タキキニンはウサギ肺動脈およびラット肝門静脈でそれぞれ、例えばNK₂およびNK₃受容体により血管収縮をひき起こす。

【0007】

タキキニンが媒介する平滑筋収縮は筋肉に対する直接のスパスモゲンの作用により優勢であるらしい。この直接の作用と、タキキニンが刺激する神経終末からのタキキニン放出の組み合わせは気道、腸管および尿管における興奮性神経伝達物質としての地位の上台となる。ヒトの気管支、膀胱、尿道および結腸では、NK₂受容体がこの刺激応答の媒介物質である。タキキニンはまた、気道の上皮細胞におけるプロスタノイド産生のNK₁受容体が媒介する刺激により平滑筋の弛緩を誘発することができる。

【0008】

SP、NKAおよび／またはNKBは喘息、アレルギー性鼻炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、肺高血圧症、気道反応性、咳、感冒、じんま疹、炎症(神経性炎症を含む)、痛み、様々な状態の痛み(神経障害的な痛み、内臓痛、眼の痛

みを含む)、片頭痛、緊張性頭痛、血管形成リウマチ性関節炎;うつ病および不安症を含む精神病、例えば重い抑うつ症、不安を伴う重い抑うつ症、認識障害、運動障害、双極性障害、物質使用障害、ストレス障害、睡眠障害、動揺病、パニック発作および社会恐怖症、躁病、軽躁病、攻撃的行動;月経前緊張および関連する食欲障害、記憶喪失、嘔吐(オランダンセトロン耐性嘔吐を含む)、高血圧症、浮腫、ハンチントン病、アルツハイマー病、神経分裂病;神経細胞損傷、例えば卒中、てんかん、脊髄障害、パーキンソン病、胃腸の運動過剰、胃喘息、胃食道逆流疾患、クローン病、空腹障害(gastric emptying disorders)、潰瘍性大腸炎、刺激反応性腸症候群、炎症性腸症候群、膀胱の運動過剰、尿失禁、膀胱炎、肥満症、神経性大食症、ガン、甲状腺ホルモン欠乏症、骨損失、哺乳動物の毛髪成長、性的機能不全、遅発性ジスキネジア、腎障害、皮膚障害および痒疹(例えばアトピー性皮膚炎および乾せん)などの数多くの疾患の病状と関係がある。

【0009】

これらの様々な疾患状態におけるタキキニンアンタゴニストの使用を記載している文献の例はMaggi, CA., Patacchini, R, Rovero, PおよびGiachelli, Aの「タキキニン受容体およびタキキニン受容体アンタゴニスト」, J. Auton. Pharmacol. 13, 23~93 (1993年); McLean, S. の「NK 1 タキキニン受容体の非ペプチドアンタゴニスト」, Med. Res. Rev. 16, 297~317 (1996年); Raffa RBの「CNS発達および神経変性または他の疾患におけるニューロキニンの可能な役割」, Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 22(6), 789~813 (1998年10月); Holzer, Pの「炎症性腸疾患におけるタキキニンおよびカルシトニン遺伝子-関連ペプチドの関係」, Digestion. 59(4), 269~83, (1998年7~8月); Maggi C Aの「主要な求心性神経および内臓感受性の末梢モジュレーターとしてのタキキニン」, Pharmacological Research. 36(2), 153~69 (1997年8月); Kudlacz EMの「専門的意見」, Invest. Drugs 7(7), 1055~62 (1998年);並びにvon SperschherらのDrugs, 1(1), 73~91 (1998年)である。

【0010】

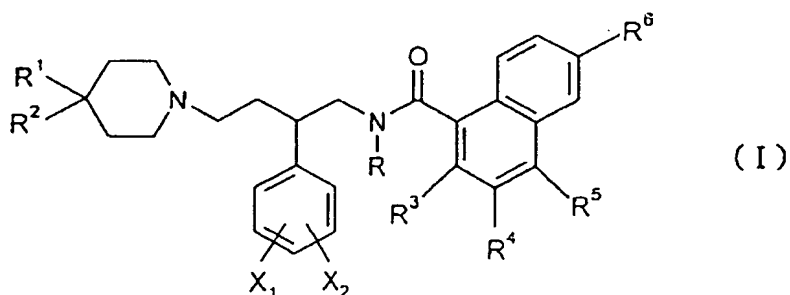
本発明のN-置換ナフタレンカルボキサミド化合物は少なくとも1種のタキキニン受容体のアンタゴニストであり、関係がある疾患状態を治療するのに有用で

ある。特に、本化合物は高度のNK 1 および／またはNK 2 受容体アンタゴニスト活性を有する。さらに、下記式 (I) のナフタレンおよびピペリジン環の置換基を操作することにより、NK 1 およびNK 2 受容体の活性の割合を変えることができ、NH 1 またはNH 2 受容体の何れかで優勢に活性な化合物、あるいは両方の受容体の拮抗作用の組み合わせが望ましい場合に特に有用であるような、釣り合いのとれた活性を有する化合物を与える。特に好ましい本発明の化合物はまた、経口投与により高度のNH 1 および／またはNH 2 拮抗作用を示す。

【 0 0 1 1 】

したがって、本発明は式 (I)

【化 7】



(式中、Rはアルキルであり；

R¹は場合により置換されるフェニル、2-オキソ-テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニルまたは2-オキソ-1-ピペリジニルであり；

R²は水素、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコシカルボニル、アルカノイルアミノ、アシル、アルキル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N,N-ジアルキルカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）、ヒドロキシ、チオアシル、チオカルバモイル、N-アルキルチオカルバモイル、またはN,N-ジアルキルチオカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）であり；

X₁またはX₂のうち少なくとも1個がハロである場合、X₁およびX₂は独立して水素またはハロであり；そして

R³、R⁴、R⁵およびR⁶のうち少なくとも1個が水素でない場合、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は独立して水素、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフ

ルオロメチルまたはアルキルスルホニルである)

の化合物、その薬学的に許容しうる塩および生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。

【0012】

「アルキル」は直鎖状または分枝状であり、炭素鎖中に約1～約20個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を意味する。分枝状とは1個以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチルまたはプロピルが直鎖状のアルキル鎖に結合していることを意味する。

好ましいアルキル基は1～約6個の炭素を有するアルキル基である低級アルキル基、例えば C_{1-6} アルキルである。「アシル」はアルキルカルボニル基、例えば C_{1-6} アルカノイルを意味する。「チオアシル」はアルキルチオカルボニル基、例えば C_{1-6} アルキルチオカルボニルを意味する。

【0013】

Rはアルキル、例えばメチル、エチルまたは n -プロピルのような C_{1-6} アルキルである。好ましくはRはメチルであり、それにより一態様として本発明はRがメチルである式(I)の化合物およびその薬学的に許容しうる塩を提供する。別の態様として、本発明は式(I) (式中、Rはメチルであり、 R^1 、 X_1 および X_2 は上記で定義された通りであり；そして R^2 は水素、アシル、アルキル、カルバモイル、 N -アルキルカルバモイル、 N,N -ジアルキルカルバモイル、ヒドロキシ、チオアシル、チオカルバモイル、 N -アルキルチオカルバモイルまたは N,N -ジアルキルチオカルバモイルである)の化合物およびその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0014】

一態様において、 R^1 は場合により置換されるフェニルである。フェニル環の適当な置換基には： C_{1-6} アルキルのようなアルキル、例えばメチルまたはエチル； C_{1-6} アルキルチオのようなアルキルチオ、例えばメチルチオまたはエチルチオ； C_{1-6} アルキルスルフィニルのようなアルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニル； C_{1-6} アルキルスルホニルのようなアルキルスルホニル、例えばメチルスルホニルまたはエ

チルスルホニル；ヒドロキシ； C_{1-6} アルコキシのようなアルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ；アミノ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード；カルボキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル；ニトロ； C_{1-6} アルキルアミノのようなアルキルアミノ、例えばメチルアミノまたはエチルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノのようなジアルキルアミノ（ここでアルキル基は同一または異なる）、例えばジメチルアミノ；トリフルオロメチル；カルバモイル； C_{1-6} アルキルカルバモイルのようなアルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイル；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルのようなジアルキルカルバモイル（ここでアルキル基は同一または異なる）、例えばジメチルカルバモイル；トリフルオロメチルチオ；トリフルオロメチルスルフィニル；トリフルオロメチルスルホニル； C_{1-6} アルカンスルホンアミドのようなアルカンスルホンアミド、例えばメタンスルホンアミド； C_{1-6} アルカノイルのようなアルカノイル、例えばアセチル；スクシンアミド； $N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノのような N -アルコキシ、 N -アルキルアミノ、例えば N -メトキシ、 N -メチルアミノ； C_{1-6} アルカノイルアミノのようなアルカノイルアミノ、例えばアセトアミドまたはプロピオンアミド；ウレイド； C_{1-6} アルキルウレイドのようなアルキルウレイド、例えばメチルウレイド ($MeNHCONH-$)；ジ- C_{1-6} アルキルウレイドのようなジアルキルウレイド、例えばジメチルウレイド； C_{1-6} アルキルスルホニルオキシのようなアルキルスルホニルオキシ、例えばメチルスルホニルオキシ；2-オキソピロリジノ； N -オキソ- N,N -ジ- C_{1-6} アルキルアミノのような N -オキソ- N,N -ジアルキルアミノ、例えば N -オキソ- N,N -ジメチルアミノ； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノのようなアルコキシカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ； C_{1-6} アルコキシカルボニルカルボニルアミノのようなアルコキシカルボニルカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルカルボニルアミノ； C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルコキシのようなアルキルカルバモイルアルコキシ、例えばメチルカルバモイルメトキシ；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルアルコキシのようなジアルキルカルバモイル C_{1-6} アルコキシ、例えばジメチルカルバモイルメトキシ；および C_{1-6} アルキル、例えば上記置

換基の何れかにより置換されるメチル、例えばメチルスルフィニルメチルが含まれる。

【0015】

一態様において、R¹はオルト一位で置換されるフェニル基であり、好ましい態様においてオルト置換基はC₁₋₆アルキルチオ、例えばメチルチオ；C₁₋₆アルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニル；C₁₋₆アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニルまたはエチルスルホニル；トリフルオロメチルチオ；トリフルオロメチルスルフィニル；C₁₋₆アルカンスルホンアミド、例えばメタンスルホンアミド；C₁₋₆アルカノイル、例えばアセチルまたはプロピオニル；C₁₋₆アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル；スクシンアミド；カルバモイル；C₁₋₆アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイル；ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル；ヒドロキシ；C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルカルバモイル、例えばN-メトキシ、N-メチルカルバモイル；C₁₋₆アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ；ウレイド、C₁₋₆アルキルウレイド、例えばメチルウレイド；ジ-C₁₋₆アルキルウレイド、例えばジメチルウレイド；アミノ；C₁₋₆アルキルアミノ、例えばメチルアミノまたはエチルアミノ；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ；C₁₋₆アルキル-スルホニルオキシ、例えばメチルスルホニルオキシ；2-オキソピロリジノ；N-オキソ-N,N-ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、例えばN-オキソ-N,N-ジメチルアミノ；C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ；C₁₋₆アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルカルボニルアミノ；C₁₋₆アルキルカルバモイルアルコキシ、例えばメチルカルバモイルメトキシ；ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルアルコキシ、例えばジメチルカルバモイルメトキシ；またはメチルスルフィニルメチルである。オルト置換基に加えて、フェニル基はさらに置換基を有することができる。

【0016】

別の態様において、オルト置換基はC₁₋₆アルキルチオ、例えばメチルチオ；C₁₋₆アルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニ

ルまたはプロピルスルフィニル； C_{1-6} アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニルまたはエチルスルホニル；トリフルオロメチルチオ；トリフルオロメチルスルフィニル； C_{1-6} アルカンスルホンアミド、例えばメタンスルホンアミド； C_{1-6} アルカノイル、例えばアセチルまたはプロピオニル； C_{1-6} アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル；スクシンアミド；カルバモイル； C_{1-6} アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイル；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル； C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、例えばN-メトキシ、N-メチルカルバモイル； C_{1-6} アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ；ウレイド、 C_{1-6} アルキルウレイド、例えばメチルウレイド；ジ- C_{1-6} アルキルウレイド、例えばジメチルウレイド；アミノ； C_{1-6} アルキルアミノ、例えばメチルアミノまたはエチルアミノ；またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、例えばジメチルアミノである。オルト-置換基に加えて、フェニル基はさらに置換基を有することができる。

【 0 0 1 7 】

オルト-置換フェニル環において場合により存在する適当な追加置換基には C_{1-6} アルキル、例えばメチルまたはエチル； C_{1-6} アルキルチオ、例えばメチルチオまたはエチルチオ； C_{1-6} アルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニル； C_{1-6} アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニルまたはエチルスルホニル； C_{1-6} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシまたはプロポキシ；ハロ、例えばブロモ、フルオロ、クロロまたはヨード；カルボキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル； C_{1-6} アルカノイル、例えばアセチルまたはプロピオニル；ニトロ；アミノ； C_{1-6} アルキルアミノ、例えばメチルアミノまたはエチルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（ここでアルキル基は同一または異なる）、例えばジメチルアミノ；トリフルオロメチル； $CF_3S(O)_x$ （ここでxは0～2である）、例えばトリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニルまたはトリフルオロメチルスルホニル； C_{1-6} アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノまたはプロピオニルアミノ； C_{1-6} アルキルスルホンアミド、例えばメチルスルホンアミド；ウレイド； C_{1-6} アルキルウレイド、例えばメチルウレイド（ $MeNHCO$

NH-)、ジ- C_{1-6} アルキルウレイド、例えばジメチルウレイド (Me_2NCO NH-); カルバモイル; C_{1-6} アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイル; ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (ここでアルキル基は同一または異なる)、例えばジメチルカルバモイル; および C_{1-6} アルキル、例えば上記置換基の何れかにより置換されるメチルが含まれる。オルト-置換環の他の適当な追加置換基はヒドロキシである。

【0018】

一態様において、オルト-位がすでに置換されたフェニル基の適当な追加置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ハロ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、N- C_{1-6} アルキルアミノ、N,N-ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (ここでアルキル基は同一または異なる)、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキルチオ、カルバモイル、N- C_{1-6} アルキルカルバモイルおよびN,N-ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (ここでアルキル基は同一または異なる)、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカンスルホンアミド、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、ヒドロキシ、ウレイド、 C_{1-6} アルキルウレイドおよびジ- C_{1-6} アルキルウレイドである。好ましくは、これらの追加置換基はフェニル基の4-位に存在する。

【0019】

オルト-置換基として好ましい基はメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、メタンスルホンアミド、アセチル、メトキシカルボニル、スクシンアミド、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、N-メトキシ、N-メチルカルバモイル、アセチルアミノ、ウレイド、メチルウレイド、ジメチルウレイド、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノである。

【0020】

特に、オルト-置換基はメチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルウレイド、ジメチルウレイド、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノである。

これらの中でメチルスルフィニルが特に好ましい。

好ましくは、オルト置換フェニル環はさらに置換されないか、または3個までの任意の置換基により置換される。特に、オルト置換フェニル環はさらに置換されないか、または4-位、すなわちピペリジン環との結合に対してパラ-位で置換され、2,4-ジ置換フェニル基、好ましくは2-MeSO、4-置換フェニル基を生成する。

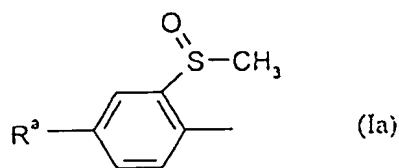
【0021】

存在するならば、オルト置換フェニル環の好ましい置換基はメチル、メトキシ、アセチル、アセチルアミノ、メトキシカルボニル、メタンサルホニルアミノ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、プロモ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルウレイドおよびジメチルウレイドである。特に、これらの好ましい置換基はフェニル環の4-位に存在する。

【0022】

好ましい化合物群はR¹が式 (I a)

【化8】



(式中、R^aは水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、ハロ、カルボキシ、C₁₋₆アルカノイルオキシ、ニトロ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキルチオ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイルおよびジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルである)であり；そしてR²が水素である化合物である。より好ましくは、R^aは水素、C₁₋₆アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、ハロ、例えばプロモ、クロロまたはフルオロ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニルまたはカルボキシである。

【0023】

一態様において、 R^a は水素または C_{1-6} アルコキシである。

別の態様において、 R^a は水素、 C_{1-6} アルコキシまたはハロである。

特に、 R^a は水素、メトキシまたはフルオロである。

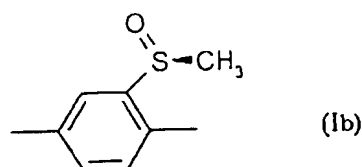
特に好ましい態様において、 R^a は水素である。

別の特に好ましい態様において、 R^a はメトキシである。

【0024】

本発明の化合物は幾つかのキラル中心を有する。存在するならば、オルトメチルスルフィニル置換基は式 (I b)

【化9】



で表される立体化学を有することが好ましい。

【0025】

これはカーン・プレローグ・インゴールド表示法によればS-配置である。したがって、 R^1 の好ましい基は2(S)-メチルスルフィニルフェニルおよび4-メトキシ-2(S)-メチルスルフィニルフェニルである。

別の態様において、 R^1 は2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニルである。

さらに他の態様において、 R^1 は2-オキソ-1-ピペリジニルである。

【0026】

R^2 は水素； C_{1-6} アルカノイルのようなアシル、例えばアセチルまたはプロピオニル； C_{1-6} アルキルのようなアルキル、例えばメチルまたはエチル；カルバモイル； C_{1-6} アルキルカルバモイルのようなN-アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイルまたはエチルカルバモイル；ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルのようなN,N-ジアルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイル；-ヒドロキシ； C_{1-6} アルキルチオカルボニルのようなチオアシル、例えばメチ

ルチオカルボニル；チオカルバモイル ($\text{NH}_2\text{CS}-$)； C_{1-6} アルキルチオカルバモイルのような N -アルキルチオカルバモイル、例えばメチルチオカルバモイル ($\text{MeNHCS}-$)；ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイルのような N,N -ジアルキルチオカルバモイル、例えばジメチルチオカルバモイル ($\text{Me}_2\text{NCS}-$)； C_{1-6} アルコキシのようなアルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシのようなアルカノイルオキシ、例えばアセチルオキシまたはプロピオノキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル；または C_{1-6} アルカノイルアミノのようなアルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノである。

【0027】

一態様において、 R^2 は水素、アシル、アルキル、カルバモイル、 N -アルキルカルバモイル、 N,N -ジアルキルカルバモイル、ヒドロキシ、チオアシル、チオカルバモイル、 N -アルキルチオカルバモイルまたは N,N -ジアルキルチオカルバモイルである。

【0028】

好ましい態様において、 R^2 は水素、ヒドロキシ、メトキシカルボニル、メチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイルである。 R^1 が場合により置換されるフェニルである場合、好ましくは R^2 は水素またはヒドロキシであり、最も好ましくは水素である。 R^1 が2-オキソ-テトラヒドロ-1-(2H)-ピリミジニルまたは2-オキソ-1-ピペリジニルである場合、好ましくは R^2 は水素、メトキシカルボニル、メチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイルである。別の態様において、 R^1 が2-オキソ-テトラヒドロ-1-(2H)-ピリミジニルまたは2-オキソ-1-ピペリジニルである場合、 R^2 は水素または N - C_{1-6} アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイルである。

【0029】

Ph-X_1 , X_2 はハロによりモノ-またはジ-置換されるフェニルである。好ましくはハロはクロロまたはフルオロであり、特に Ph-X_1 , X_2 は4-クロロ、4-フルオロ、3,4-ジフルオロまたは3,4-ジクロロである。これらの中で3,4-ジクロロが最も好ましい。

【 0 0 3 0 】

R^3-R^6 のうち少なくとも1個が水素でない場合、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して水素、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルまたはアルキルスルホニル（例えば C_{1-6} アルキルスルホニル）である。好ましくは R^3 は水素である。好ましくは R^4 はシアノ、ニトロまたはメチルスルホニルである。好ましくは R^5 は水素またはシアノである。好ましくは R^6 は水素、シアノまたはニトロである。

【 0 0 3 1 】

より好ましくは R^3 および R^6 は水素であり、 R^4 はシアノまたはニトロであり、そして R^5 は水素またはシアノである。

最も好ましくは R^3 、 R^5 および R^6 は水素であり、そして R^4 はシアノまたはニトロ、特にシアノであり、3-シアノ-ナフター-1-イル基を生成する。

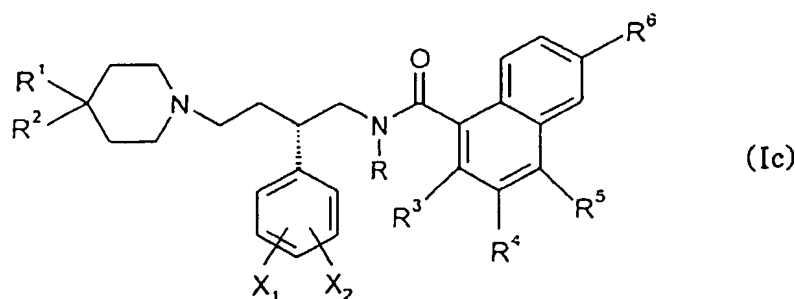
【 0 0 3 2 】

本発明の化合物は $-CH(Ph-X_1, X_2)-$ で、さらに恐らく存在するならばフェニル基の任意の置換基（例えば $MeSO-$ 置換基）で幾つかのキラル中心を有する。本発明はタキキニンの薬理学的作用を中和するすべての異性体、ジアステレオマー、アトロプ異性体（atropisomers）およびこれらの混合物を包含する。

【 0 0 3 3 】

$-CH(Ph-X_1, X_2)-$ の好ましい配置は下記の式（Ic）

【化10】

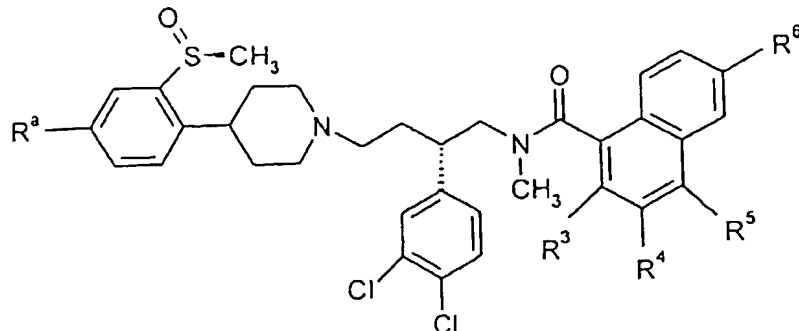


で表される。

【 0 0 3 4 】

好ましい化合物群は式 (II)

【化 1 1】



(式中、R^aは水素、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆アルキルスルフィニルまたはカルボキシであり；R³は水素であり；R⁴はシアノまたはニトロであり；R⁵は水素またはシアノであり；そしてR⁶は水素である)の化合物である。特に、R^aは水素、メトキシまたはフルオロであり；R³、R⁵およびR⁶はすべて水素であり、そしてR⁴はシアノまたはニトロ、好ましくはシアノである。

特に本発明の化合物は下記の実施例の化合物を包含する。

【0035】

式 (I) の化合物の薬学的に許容しうる塩には生理学的に許容しうるアニオンを与える無機または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、スルファミン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、サリチル酸およびキナ酸を用いて製造されたものが含まれる。

【0036】

生体内で加水分解可能な前駆体には動物（例えばヒト）の体内で加水分解して親化合物を生成する生体内で加水分解可能なエステル、アミドおよびカルバメートがある。このような前駆体、例えばエステル、アミドおよびカルバメートは試験化合物を試験動物に、例えば静脈的に投与し、次に試験動物の体液を検査することにより確認することができる。適当な生体内で加水分解可能な前駆体には

カルボキシ (R^xOOC-) およびヒドロキシ (R^yCOO-) のエステルがある。

【0037】

ヒトを含む哺乳動物の治療的処置（予防的処置を含む）において式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を使用するために、それは一般に標準的な製薬実務に従って医薬組成物として製剤化される。

したがって、他の態様として本発明は式（I）の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩または生体内で加水分解可能な前駆体および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0038】

本発明の医薬組成物は治療することが望ましい疾患状態に適した標準法で、例えば経口、局所、非経口、口腔、鼻内、膣または経腸投与により、あるいは吸入により投与することができる。これらのために、本発明の化合物は当該技術分野で知られている方法により、例えば錠剤、カプセル剤、水性または油性の液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、鼻内噴霧剤、坐剤、微細粉末、エアゾル剤、または吸入用ネブライザー、さらに非経口（静脈内、筋肉内または注入を含む）使用のための水性または油性の無菌液剤または懸濁剤、または無菌乳剤の形態に製剤化することができる。

【0039】

本発明の化合物の他に、本発明の医薬組成物は本明細書で言及した1種以上の疾患状態を治療するのに有用な1種以上の薬剤を含有することができ、またはそれらと一緒に（同時または連続）投与することができる。

本発明の医薬組成物は通常、例えば0.01～25mg/kg体重（好ましくは0.1～5mg/kg体重）の1日量を受け入れるようにヒトに投与することができる。この1日量は必要に応じて分割量で投与することができ、投与化合物の厳密な量および投与経路は治療する患者の体重、年齢および性別、並びに当該技術分野で知られている方法に従って治療される特定の疾患状態に依存する。

【0040】

典型的には、投与単位形態は約 1 mg～500 mgの本発明の化合物を含有する。例えば、経口投与用錠剤またはカプセル剤は好適には250 mg以下（典型的には5～100 mg）の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を含有する。他の例として、吸入による投与の場合、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体は5～100 mgの1日量を1日に1回または2～4回に分割して投与することができる。さらに他の例として、静脈内または筋肉内注射または注入による投与の場合、10 w/w%以下（典型的には5 w/w%）の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を含有する無菌液剤または懸濁剤を使用することができる。

【0041】

したがって、他の態様として本発明はヒトまたは動物の体の治療的処置法において使用される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。

さらに他の態様として、本発明は治療に必要な患者に有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからなる、少なくとも1種のタキキニン受容体の拮抗作用が有益である疾患状態を治療する方法を提供する。本発明はまた、少なくとも1種のタキキニン受容体の拮抗作用が有益である疾患状態で使用するための薬剤の製造における式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体の使用を提供する。

【0042】

特に、本発明はNK 1 および／またはNK 2 受容体の拮抗作用が有益である疾患状態の治療法を提供する。

特に、本発明は治療に必要な患者に有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからなる喘息の治療法を提供する。

特に、本発明は治療に必要な患者に有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからな

る慢性の閉塞性肺疾患の治療法を提供する。

【 0 0 4 3 】

特に、本発明は治療に必要な患者に有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからなる痛みの治療法を提供する。

特に、本発明は治療に必要な患者に有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからなる鬱病の治療法を提供する。

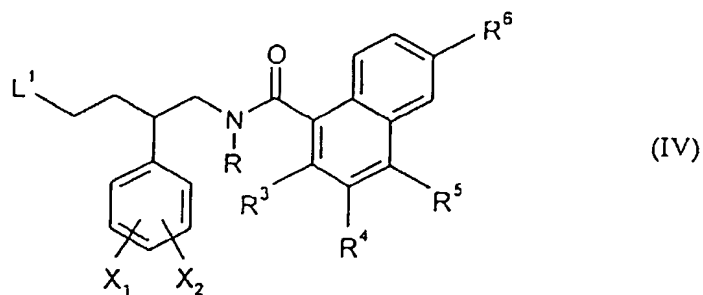
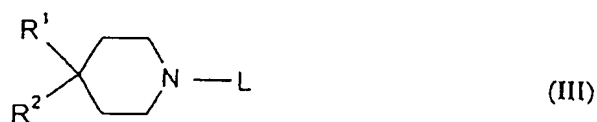
特に、本発明は治療に必要な患者に有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を投与することからなる尿失禁の治療法を提供する。

【 0 0 4 4 】

他の態様として、本発明は、

a) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物

【化 1 2】

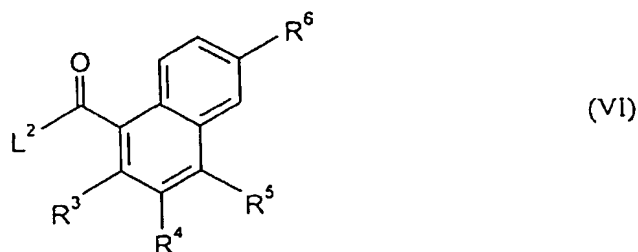
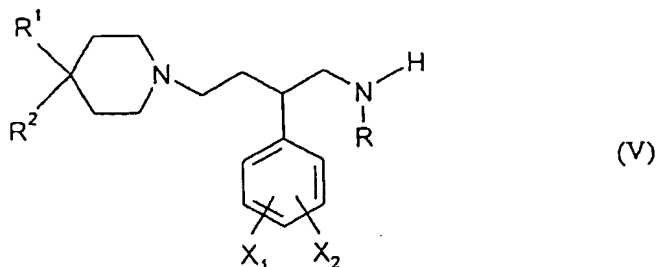


(式中、R、R¹-R⁶、X₁およびX₂は前記で定義された通りであり；そしてLおよびL¹は式 (III) および (IV) の化合物の還元のアミノ化がN-C結合を形成するような基である) と反応させるか；または

【 0 0 4 5 】

b) 式 (V) の化合物を式 (VI) の化合物

【化 1 3】



(式中、 R^1 - R^6 、 R^2 、 X_1 および X_2 は前記で定義された通りであり； L^2 は脱離基であり；そして他の官能基は必要に応じて保護される) と反応させ；そして

i) すべての保護基を除去し；

ii) 場合により薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を生成することからなる式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体の製造法を提供する。

【0046】

保護基は一般に当該基を保護するのに適した文献記載の、または当業者に知られている基から選択され、慣用的方法により導入され、除去される；例えば Theodora W. Greene らの「有機化学の保護基」, Wiley (1991年)；JFW McOmie, プレナムプレス (1973年) および Kocienski, Philip J の「保護基」, Georg Thieme Verlag (1994年) を参照、除去法は保護基の除去が分子中の他の基に及ぼす影響が最小になるように行なわれるように選択される。

【0047】

また、式 (I) の化合物の特定の様々な任意の置換基は標準的な芳香族置換反

応により導入することができるか、あるいは上記工程の前または直後に慣用の官能基修飾により形成することができる。このような工程の試薬および反応条件は化学分野でよく知られている。

【0048】

薬学的に許容しうる塩は慣用の方法により相当する酸から製造することができる。薬学的に許容しうる塩でないものは中間体として有用であるため、本発明の一態様である。

生体内で加水分解可能な前駆体は合成の好適な段階で慣用の方法により相当する官能性誘導体から製造することができる。

【0049】

光学的に活性な形態の製造法（例えばラセミ化合物の分割または光学的に活性な出発物質を使用する合成）および当該技術分野で知られている標準試験や下記試験によりタキキニンアンタゴニストの特性を測定する方法は当該技術分野でよく知られている。

式 (III) および (IV) の化合物は還元的アミノ化条件下で反応させる。典型的には、式 (III) の化合物においてLは水素である。

【0050】

典型的には、式 (IV) の化合物においてLはオキシ基であり、アルデヒド部分を生成する（すなわちLおよびそれに結合した炭素はOHC-である）。反応は典型的には極端でない温度、例えば0～100℃、好適には周囲温度において実質的に不活性な溶媒、例えばメタノールまたはジクロロメタン中で行われる。典型的な還元剤にはシアノホウ水素化ナトリウムのようなホウ水素化物がある。

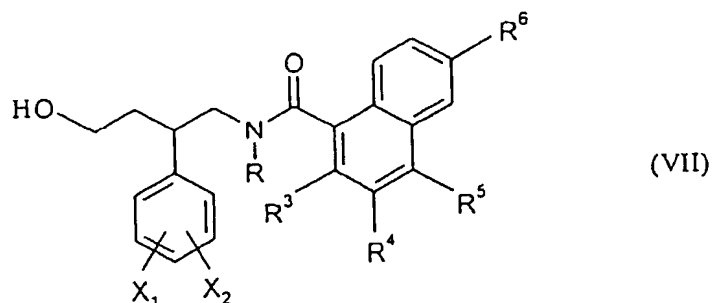
【0051】

別法として、式 (IV) の化合物においてLはハロ、例えばクロロまたはブロモのような脱離基、あるいはスルホネート例えばメタンスルホネートまたはp-トルエンスルホネートである。このような化合物を塩基の存在下でLが水素である式 (III) の化合物と反応させる。

【0052】

式 (III) の化合物は知られており、慣用の方法で製造することができる。式 (IV) の化合物は慣用の方法で製造することができる。例えばL¹がオキソである場合、式 (IV) の化合物は式 (VII)

【化14】

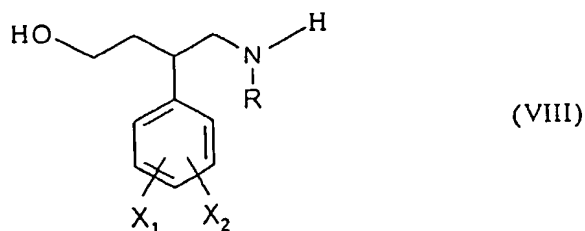


(式中、 X_1 、 X_2 、 R および R^3 — R^6 は前記で定義された通りである) の化合物を酸化することにより製造することができる。好適な酸化条件にはスワーン条件、例えばジメチルスルホキシドの存在下で塩化オキサリルを使用する酸化がある。L¹が脱離基である式 (IV) の化合物は慣用の方法により式 (VII) の化合物から製造することができる。

【0053】

式 (VII) の化合物は、例えば式 (VI) の化合物を式 (VIII)

【化15】



(式中、 R 、 X_1 および X_2 は前記で定義された通りである) の化合物と慣用のアシル化条件下で反応させることにより製造することができる。

【0054】

式 (V) および (VI) の化合物は式 (VI) の化合物が酸または活性化酸誘導体である慣用のアシル化条件下で反応させることができる。典型的な活性化酸誘導体は文献でよく知られている。これらは現場で酸から生成するか、または製造し

、単離し、その後反応させることができる。典型的には、 L^2 はクロロであり、
酸塩化物を生成する。典型的には、アシル化反応は極端でない温度において非求
核性塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、実質的に不活性な溶媒
中に行なわれる。式(V)の化合物は知られているか、又は慣用の方法で製造す
ることができる。

【0055】

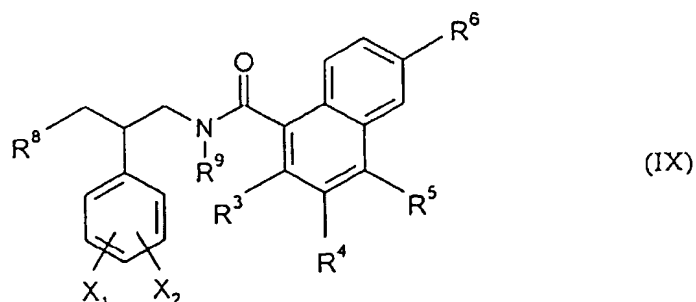
式(IV)および(VII)の化合物は有用な中間体であるだけでなく、特にNK
1受容体において良好なタキキニンアンタゴニスト活性もまた示す。

したがって、他の態様として本発明は式(IV)または(VII)の化合物、ある
いはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体を提供する
。

【0056】

さらに詳しくは、本発明は式(IX)

【化16】



(式中、 X_1 、 X_2 および R^3 – R^6 は前記で定義された通りであり； R^8 は–CH
O、–CH₂OR¹⁰(ここで R^{10} は水素である)またはそのエステル、またはC₁
–₆アルキルであり；そして R^9 は水素または前記で定義されたようなR基である
)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前
駆体を提供する。

【0057】

好適には、 R^9 はC₁–₆アルキル、例えばメチルである。

一態様において、 R^8 はアルデヒド(–CHO)またはその誘導体である。好
適な誘導体は例えば式(R^b O)CH(OR^c)–(式中、 R^b および R^c は独立して

C₁₋₆アルキルから選択され、または一緒になってC₂₋₄メチレン鎖を形成し、それによりジオキソ環を形成する)のアセタールである。より好適には、R^bおよびR^cは同じ意味を有し、共にメチルまたは共にエチルである。

【0058】

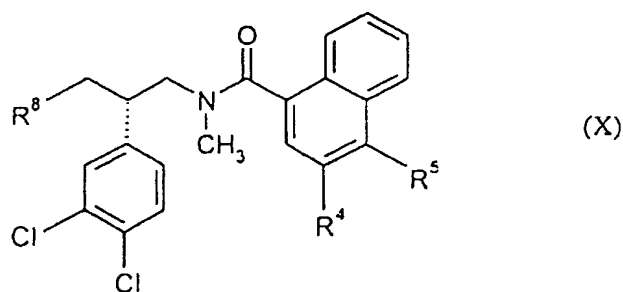
別の態様において、R⁸は-CH₂OR¹⁰（ここでR¹⁰は水素またはC₁₋₆アルキルである）である。好ましくは、R¹⁰は水素、メチルまたはエチルであり、特にR¹⁰は水素である。さらに別の態様において、R¹⁰はエステルを形成する基、例えば式-CH₂OCOR^d（ここでR^dはC₁₋₆アルキル、例えばメチル；アリール、例えばフェニル；またはアリールC₁₋₆アルキル、例えばベンジルである）の基を形成する基である。

【0059】

-CHOのアセタールおよびヒドロキシメチル(HOCH₂-)のエステルは標準法で製造することができる。

X₁、X₂、RおよびR³-R⁶の好ましい意味は式(I)の化合物に関して上記で記載した通りである。したがって、式(IX)の化合物において、好ましくは-PhX₁X₂-は3,4-ジクロロフェニルであり、Rはメチルである。好ましい化合物群は式(X)

【化17】



(式中、R⁸は-CHOまたはそのアセタール、例えば(CH₃O)₂CH-、またはそのエステル、例えばアセトキシメチルであり、あるいはR⁸はメトキシメチルまたはエトキシメチルであり；R⁴はシアノまたはニトロであり；そしてR⁵は水素またはシアノである)の化合物である。特に、R⁵は水素であり、R⁴はシアノまたはニトロ、最も好ましくはシアノであり、そしてR⁸は-CHOまたは-

CH₂OHである。

【0060】

これらの化合物は特にNK 1 受容体の薬理学的作用を中和するため、このような受容体が関与する疾患状態、例えばうつ病、不安症、嘔吐、痛みおよび文献で認定された他の疾患状態を治療するのに特に有益である。

式 (IX) および (X) の化合物は式 (I) の化合物に関して上記で記載したように製剤化し、投与することができる。

【0061】

次の生物学的試験の方法、データおよび実施例により本発明を例示し、さらに詳しく説明する。

本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能な前駆体（以後、集合的に「化合物」と称する）の有用性は既知試験および臨床試験により明示することができる。

【0062】

SP 受容体結合アッセイ (試験A)

本発明の化合物のNK 1 受容体におけるSPの結合を阻害する能力はマウス赤白血病(MEL)細胞で発現したヒトNK 1 受容体を使用するアッセイにより証明することができる。B. Hopkinsらの「ヒト肺NK 1 受容体cDNAの単離および特性決定」、Biochem. Biophys. Res. Comm., 180, 1110-1117 (1991年)に記載のようにしてヒトNK 1 受容体を単離および特性決定し、下記試験Bに記載の手順と同様にしてNK 1 受容体をマウス赤白血病(MEL)細胞で発現させた。

一般に、試験したNK 1 アンタゴニスト活性を有する本発明の化合物は試験Aにおいて統計的に有意な結合活性を示し、測定したK_iは典型的に1マイクロM以下であった。

【0063】

ニューロキニンA (NKA) 受容体結合アッセイ (試験B)

本発明の化合物のNK 2 受容体におけるNKAの結合を阻害する能力はAharon y, D.らの「ハムスターニューロキニンA受容体cDNAの単離および薬理学的

特性決定」、分子薬理学、45, 9-19 (1994年)に記載のようにしてマウス赤白血病 (MEL) 細胞で発現したヒトNK2受容体を使用するアッセイにより証明することができる。

NK1およびNK2受容体での結合に関する本化合物の選択性は標準アッセイを使用して、例えばNK3受容体に関して選択的な組織標本においてNK Bの三重水素化誘導体を使用して他の受容体におけるその結合を測定することにより証明することができる。一般に、試験したNK2アンタゴニスト活性を有する本発明の化合物は試験Aおよび試験Bにおいて統計的に有意な結合活性を示し、測定した K_i は典型的に1マイクロM以下であった。

【0064】

ニューロキニンB (NK B) 受容体結合アッセイ (試験C)

本発明の化合物のNK3受容体における選択的NK B受容体リガンドの結合を阻害する能力はヒト脳からクローンを発生させ、マウス赤白血病 (MEL) 細胞で発現させたヒトNK3受容体を使用するアッセイにより証明することができる。ヒトNK3受容体はヒトNK2受容体に関して記載した手順と同様にして、すなわちAharony, D.らの「ハムスターニューロキニンA受容体cDNAの単離および薬理学的特性決定」、分子薬理学、45, 9-19 (1994年)に記載のようにしてMEL細胞で発現させた。

【0065】

NK1およびNK2受容体での結合に関する本化合物の選択性は標準アッセイを使用して、例えばヒトNK3受容体を表現するクローン細胞においてNK Bの三重水素化誘導体を使用して他の受容体におけるその結合を測定することにより証明することができる。一般に、試験したNK2アンタゴニスト活性を有する本発明の化合物は試験Aおよび試験Bにおいて統計的に有意な結合活性を示し、測定した K_i は典型的に1マイクロM以下であった。

【0066】

ウサギ肺動脈：試験管内でのNK1機能性アッセイ (試験D)

本発明の化合物の肺組織におけるアゴニストAc-[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹]サブスタンスP (6-11)、ASMS Pの作用を阻害する能力はB

ialeckiらの「Kc aチャンネルアンタゴニストはNO供与体が関与する血管および気管の平滑筋の弛緩を減らす」、Am. J. Physiol. 268:L152-L159 (1995年)に記載のようにして証明することができる。

雄のニュージーランド産白ウサギから切除した肺動脈の対組織部分をインドメタシン (5マイクロM; シクロオキシゲナーゼをブロックする) およびプロプラノロール (1マイクロM; アドレナリン作動性 β 受容体をブロックする) を含有する生理食塩水 (PSS) 中、標準条件下で等尺弛緩を分析するためにステンレス鋼あぶみに吊るす。

【0067】

各組織に与える初期張力は2グラムであり、それを1.0時間の平衡期間中維持する。15分間隔で、組織をPSSで洗浄する。30および45分の洗浄時に、次の物質: チオルファン (1マイクロM; E.C.3.4.24.11をブロックする)、((3R)-3-[(1S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-[(RまたはS)-2-メチルスルフィニルフェニル]-ピペリジノ)プロピル]-2-エチル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン) (0.03マイクロM; Aharony Dらの「ZD7944の薬理学的特性決定: 強力で経口的に活性な新規非ペプチドニューロキニン-A (NK-2) 受容体アンタゴニスト」、Eur. Respir. J. 12 (補足12): 20S (1998年)に記載のようにしてNK2受容体をブロックする) を加え、所定濃度の本化合物を試験する。平衡後、フェニルエフリン (3マイクロM) を加えて組織の安定した収縮状態をひき起こし、ASMS Pの用量-弛緩曲線を作成する。作成した曲線はさらに2回続けて投与しても各組織が弛緩しない時に終了する。次に、ババベリン (1ミリM) を加えて最大参照弛緩を得る。

【0068】

非競合的反応を示すアンタゴニストの場合、弛緩阻害率は所定濃度のアンタゴニストで定量される。阻害率は試験化合物が最大弛緩度の統計的に有意な減少をひき起こす時に定量され、ババベリンの参照反応の百分率として計算される。競合的反応を示すアンタゴニストの場合、反応能力は試験した各濃度について見掛けの解離定数 (pK_B) の負の \log 値を計算することにより定量される。統計

的有意性は対比較のためのスチューデント式 t 試験を使用して P 値が < 0.05 である場合に決定される。

一般に、試験したNK1アンタゴニスト活性を有する本発明の化合物は試験Dにおいて見掛けの解離定数の統計的に有意な負の \log 値を示し、測定した pK_B は典型的に6以上であった。

【0069】

試験管内でのNK2機能性アッセイ (試験E)

本発明の化合物の肺組織におけるアゴニスト [β -al a 8] NKA (4-10)、BANKの作用を阻害する能力はBialeckiらの「KcaチャンネルアンタゴニストはNO供与体が関与する血管および気管の平滑筋の弛緩を減らす」、Am. J. Physiol. 268:L152-L159 (1995年)に記載のようにして証明することができる。左および右肺動脈を雄のニュージーランド産白ウサギから切除する。肺動脈を環状に切断し、血管内膜の表面を優しくこすって内皮を取り出す。肺動脈の対組織部分をインドメタシン (5マイクロM; シクロオキシゲナーゼを阻害する) を含有する生理食塩水 (PSS) 中、標準条件下で等尺緊張を分析するためにステンレス鋼あぶみに吊るす。

【0070】

各組織に与える初期張力は2グラムであり、それを45分間の平衡期間中維持する。15分間隔で、組織をPSSで洗浄する。45分間の平衡期間後、 3×10^{-2} MのKClを60分間加えて組織生存度を試験する。次に、組織を広く30分間洗浄する。所定濃度の試験化合物を30分間加え、BANKの累積濃度-反応曲線を作成する。曲線はさらに2回続けてBANK濃度を増加しても各組織が収縮しない時に終了するとみなす。次に、BaCl₂ (3×10^{-2} M) を加えて最大参照収縮をひき起こす。

【0071】

阻害率は試験化合物が最大収縮度の統計的に有意な減少をひき起こす時に定量され、BaCl₂の参照反応の百分率として計算される。競合的反応を示すアンタゴニストの場合、反応能力は試験した各濃度について見掛けの解離定数 (pK_B) の負の \log 値を計算することにより定量される。統計的有意性は対比較の

ためのスチューデント式 t 試験を使用して P 値が < 0.05 である場合に決定される。

一般に、試験した NK 2 アンタゴニスト活性を有する本発明の化合物は試験 E において見掛けの解離定数の統計的に有意な負の \log 値を示し、測定した pK_B 値は典型的に 6 以上であった。

【0072】

生体内での NK 1 および NK 2 機能性アッセイ (試験 F)

NK 1 および/または NK 2 受容体のアンタゴニストとしての本化合物の活性はまた、Bucknerらの「麻酔をかけたモルモットにおける直接的に作用するアゴニストおよび間接的に作用する模擬物質カプサイシン、セロトニンおよび 2-メチル-セロトニンが誘発する気管支収縮のタキキニン NK 1 および NK 2 受容体アンタゴニストによる特異的遮断」、J. Pharm. Exp. Ther., 第 267 巻(3), 1168-1175 (1993 年)に記載のようにして実験動物を使用する生体内試験により証明することができる。このアッセイは次のようにして行なわれる。

予めインドメタシン (10 mg/kg , 20 分)、プロプラノロール (0.5 mg/kg , 15 分) およびチオルファン (10 mg/kg , 10 分) を静脈内投与し、麻酔をかけたモルモットにおいて本化合物を試験する。

【0073】

アゴニスト濃度を増加する 30 および 120 分前に、アンタゴニストまたはビヒクルをそれぞれ静脈内的および経口的に投与する。これらの試験で使用されるアゴニストは ASMSP ($\text{Ac} - [\text{Arg}^6, \text{Sar}^9, \text{Met}(\text{O}_2)^{11}] - \text{SP}(6-11)$) および BANK ($\beta - \text{ala} - 8 \text{ NKA} 4 - 10$) である。

静脈内投与により、ASMSP は NK 1 受容体に対して選択的であり、また BANK は NK 2 受容体に対して選択的である。最大反応はゼロ電導度 (G_L , $1/R_p$) として定義される。ED₅₀ 値 (G_L をベースラインの 50% まで減少させるアゴニストの投与量) を計算し、負の対数 ($-\log \text{ED}_{50}$) に変換する。アンタゴニストの存在 (P) および不在 (A) 下で得られる ED₅₀ 値を使用して投与量比 (P/A) を計算して効力を表わす。データを平均値 \pm SEM として表わし、ANOVA/タッキー・クラーマーおよびスチューデント式 t -試験を使用して統

計的差異を測定した。 $p < 0.05$ を統計的に有意であるとみなす。

【0074】

本発明の化合物は上記試験で著しい活性を示し、NK1および／またはNK2受容体が関与する疾患の治療、例えば喘息および関連する症状の治療において有用であると考えられる。

上記方法による代表的な本発明の化合物の試験結果を表Iに示す。

【0075】

【表1】

実施例	試験 NK1pKb	試験 NK2pKb	表 I 試 験	
			NK1 P/A	NK2 P/A
1	8.99	8.26	32.5(2時間)	21.4(2時間)
2	8.1	8.7	25.0(2時間)	83.0(2時間)
36	8.13	7.86	45.0(1時間)	20.6(1時間)

【0076】

臨床試験

SP、NKAおよびNK Bの作用による有効範囲のため、それらの作用をブロックすることができる化合物はさらに他のタキニン族の神経伝達物質の生物学的作用を評価するための手段としても有用である。結果として、本発明の他の特徴はSPまたはNKAが関与する疾患を治療するための新しい治療剤の開発、またはそれらの診断のためのアッセイで使用される新しい疾患モデルまたはアッセイの開発および標準化における薬理学的基準としての式Iの化合物、またはその塩または前駆体の使用である。

【0077】

【実施例】

本発明を次の非制限的な実施例により詳しく説明する。ここで、適当ならば、また特に断りがなければ、

(i) 温度は摂氏度(℃)で示す；特に断りがなければ、作業は室温または周囲温度、すなわち18－25℃の範囲の温度で行なわれる；

(ii) 有機溶液は無水硫酸マグネシウム上で乾燥した；溶媒の蒸発は減圧（600－4000パスカル；4.5－30mmHg）下、60℃以下の浴温度で回転蒸発器を使用して行なった；

(iii) クロマトグラフィーはシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー（TLC）はシリカゲルプレート上で行なった；

(iv) 一般に、反応の経過はTLCにより追跡し、また反応時間は単なる例示である；

(v) 融点は未補正であり、（dec）は分解を意味する；

(vi) 最終生成物は良好なプロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルを示した；

(vii) 所与のNMRデータは溶媒として重水素クロロホルム（CDCl₃）を使用して300MHzで測定したものであり、主要な特徴的プロトンに関してデルタ値、すなわち内部基準としてのテトラメチルシラン（TMS）と相対的に100万分の1（ppm）で示す；シグナルの形については慣用の略語を使用する；ABスペクトルについては直接観測したシフト値を記載する；結合定数（J）はHzで示す；Arの記載があったら、それは芳香族プロトンを意味する；

(viii) 溶媒の割合は容量：容量（v/v）で示す；

(ix) 質量スペクトル（MS）は大気圧化学イオン化（APCI）の自動装置を使用して測定した。表示した場合、次の別法のイオン化法を使用した：a）メタン試薬ガスおよび直接暴露プローブを使用する脱着化学イオン化（CI）；またはb）電子衝撃（EI）。主要な同位体成分に相当する質量、またはほぼ等価の存在量の多数の質量を有する化合物については最低質量（同位体スプリット）を記載する。

【0078】

用語および略語：溶媒混合物の組成は容量百分率または容量比として示す。NMRスペクトルが複雑な場合、特徴的なシグナルだけを記載する。atmは大気圧であり、Bocはt-ブトキシカルボニルであり、Cbzはベンジルオキシカルボニルであり、DCMは塩化メチレンであり、DMFはN,N-ジメチルホル

ムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、Et₂Oはジエチルエーテルであり、EtOAcは酢酸エチルであり、FABはファーストアトムボンバードメントであり、hは時間であり、HPLCは高圧液体クロマトグラフィーであり、minは分であり、NMRは核磁気共鳴であり、psiは平方インチあたりのポンドであり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランである。

【0079】

幾つかの式(I)の化合物は還元的アミノ化〔工程a〕；式(III)および(IV)の化合物を反応させる〕またはアシル化〔工程b〕；式(V)および(VI)の化合物を反応させる〕の何れかにより製造される。

標準還元的アミノ化とはアミン（1～1.2当量）、アルデヒド（1～1.2当量）および酢酸（2当量）の溶液をメタノール中で5～60分間攪拌し、NaBH₃CN（1.7当量）を加えることからなる典型的な手順を意味する。1～16時間後、反応混合物を場合により濃縮し、DCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、クロマトグラフィーにより精製する。

【0080】

標準アシル化とは酸塩化物（1～1.2当量）をDCM中におけるアミン（1～1.2当量）およびトリエチルアミン（2当量）の攪拌溶液に加えることからなる典型的な手順を意味する。1～16時間後、反応混合物を場合により濃縮し、DCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、クロマトグラフィーにより精製する。

最終化合物をクエン酸塩に変換したと記載した場合、遊離塩基をメタノール中でクエン酸（1.0当量）と化合させ、減圧下で濃縮し、真空下（25～70℃）で乾燥した。化合物をEt₂Oからろ過により単離したと記載した場合、化合物のクエン酸塩をEt₂O中で12～18時間攪拌し、ろ過により取り出し、Et₂Oで洗浄し、25～70℃で真空乾燥した。幾つかの場合において、遊離塩基をDCMまたはアセトニトリルに溶解し、メタノール中でクエン酸と化合させ、得られた混合物を濃縮し、場合によりEt₂Oで洗浄した。

最終化合物を塩酸塩に変換したと記載した場合、Et₂O中のHCl溶液を攪

拌しながらDCMまたはメタノール中の精製遊離塩基溶液に加えた。得られた沈殿物をろ過により集め、真空下で乾燥した。

【0081】

実施例 1

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミド

3-シアノ-1-ナフトエ酸 (0.1 g、0.5ミリモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 g、1.26ミリモル) および乾燥DCM (2.5 ml) を含有する攪拌溶液を乾燥DCM (1.0 ml) 中におけるテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (TFFH) (0.16 g、0.60ミリモル) の溶液で処理した。10分後、N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン (0.22 g、0.5ミリモル) および乾燥DCM (0.6 ml) を含有する溶液を加え、溶液を60時間攪拌し、次にDCMおよび1 M酢酸水溶液で希釈した。混合した後、層を分離し、有機層を取り出し、水層を追加のDCM (2×) で抽出した。有機抽出物を合一し、洗浄 (飽和NaHCO₃) し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、そしてDCMを真空下で蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (DCM中の0~10% CH₃OH) により精製して表題化合物 (0.25 g) を白色の泡状残留物として得た。MS: m/z 632 (M+H)。生成物をクエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離してN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミドクエン酸塩水和物 (1:1:0.75) (290 mg) を白色の固体として得た。MS: m/z 632 (M+H)。

元素分析値 (C₃₅H₃₅Cl₂N₃O₂S · C₆H₈O₇ · 0.75 H₂Oとして):

計算値: C% 58.74 H% 5.35 N% 5.01

実測値: C% 58.74 H% 5.24 N% 5.02

同様にして、表題化合物をクエン酸塩水和物 (1.0:1.0:1.0) に変換

することもできる。

【0082】

別法として、アミンを3-シアノ-1-ナフトイルクロライドと反応させることにより上記表題化合物を製造した。必要な酸塩化物は次のようにして製造した：3-シアノ-1-ナフトエ酸（0.18 g、0.93ミリモル）および乾燥DCM（7.5 ml）を含有する攪拌混合物を周囲温度において塩化オキサリル（0.14 g、1.15ミリモル）および乾燥DMF（10 μ l）で処理した。4時間後、溶媒を真空下で蒸発させた。オフホワイト色の固体残留物を乾燥DCMに溶解し、さらに精製することなく使用した。標準アシル化条件を使用して3-シアノ-1-ナフトイルクロライドをN-〔（S）-2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-〔4-〔（S）-2-メチルスルフィニルフェニル〕-1-ピペリジニル〕ブチル〕-N-メチルアミンと反応させた。生成物をクエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離してクエン酸塩（740 mg）を白色の固体として得た。MS: m/z 632 (M+H)。

元素分析値(C₃₄H₃₅Cl₂N₃O₄S·C₆H₈O₇·0.5H₂O·0.40 C₄H₁₀O₄(Et₂O)として)：

計算値：C% 59.26 H% 5.60 N% 4.87

実測値：C% 59.14 H% 5.52 N% 4.78

同様にして、表題化合物をクエン酸塩水和物（1.0 : 1.0 : 0.5）に変換することもできる。

【0083】

必要なN-〔（S）-2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-〔4-〔（S）-2-メチルスルフィニルフェニル〕-1-ピペリジニル〕ブチル〕-N-メチルアミンは次のようにして製造した。

(a) N-〔（S）-2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-〔4-〔（S）-2-メチルスルフィニルフェニル〕-1-ピペリジニル〕ブチル〕-N-メチル-N-Boc-アミン

（S）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-オキソブチル〕-N-メチル-N-Boc-アミン（Miller, SC; WO 9505377）（51.7 g、149.3ミリモル）、4-〔（S）-2-メチルスルフィニルフェニル〕-ピペリ

ジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) (36.7 g、164.3ミリモル) および氷酢酸 (9.9 g、165.0ミリモル) をメタノール (1000 ml) に溶解し、溶液を15分間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム (10.4 g、165.5ミリモル) を固体として30分にわたって少しずつ加えた。混合物を20時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム (500 ml) で処理した。メタノールを真空下で除去し、水性残留物をDCM (4×400 ml) で抽出した。有機層をブライン (300 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (DCM中の0~6%メタノール) により精製して白色の泡状物 (77.2 g、93%) を得た。MS: 553 (M+H)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H, t-C₄H₉), 1.61-2.04 (m, 9H, CH), 2.14-2.23 (m, 2H, CH), 2.62-2.79 (m, 6H, NCH₃, SOCH₃), 2.91-3.00 (m, 3H, CH), 3.27-3.54 (m, 2H, CH), 7.00-7.09 (m, 1H, 芳香族), 7.21-7.53 (m, 5H, 芳香族), 7.95-8.04 (m, 1H, 芳香族)。

【0084】

(b) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン-N-Boc-アミン (77.0 g、139.0ミリモル) をDCM (1200 ml) に溶解した。攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (160.0 g、1.40モル) を15分にわたって滴加した。混合物を4時間攪拌し、次に追加のトリフルオロ酢酸 (80.0 g、0.70モル) を加え、混合物をさらに1.5時間攪拌した。混合物を水性炭酸ナトリウム (225 g、1500 mlの水)、水 (2×500 ml) で洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄) した。ろ過し、濃縮して粗生成物を黄色のゴム状物として得た。クロマトグラフィー (0~20%メタノール/DCM) により精製して薄黄色の泡状物 (61.8 g、98%) を得た。MS: 453 (M+H)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.64-2.09 (m, 7H, CH), 2.27-2.35 (m, 2H, CH), 2.46 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (s, 3H, SOCH₃), 2.74-3.05 (m, 7H, CH), 3.39-3.78 (bs, 1H, NH), 7

.07-7.10(m, 1H, 芳香族), 7.23-7.50(m, 5H, 芳香族), 7.95-7.99(m, 1H, 芳香族)。

【0085】

必要な3-シアノ-1-ナフトエ酸 (Dewar, JSおよびGrisdale, PJのJ. Amer. Chem. Soc., 84, 3541-3546 (1962年) は次のようにして製造した。

(c) 3-シアノ-1-ナフトエ酸

Rule, HGおよびThompson, SBのJ. Chem. Soc. 1764-1767 (1937年) に記載の方法を使用して、1,8-ナフトル酸無水物を臭素化し、3-ブロモ-1-ナフトエ酸に変換した。これを次の手順に従ってメチル3-ブロモ-1-ナフトエートにエステル化した。3-ブロモ-1-ナフトエ酸 (103.0 g、410ミリモル) をDCM (1250 ml) に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。塩化オキサリル (67.5 g、532ミリモル)、次に触媒量のDMF (1.5 ml) を一度に加え、得られた溶液を周囲温度まで加温し、4時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、残留物をトルエンから2回濃縮した。得られた酸塩化物をメタノール

(1250 ml) に溶解し、周囲温度で18時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (溶離剤: DCM: ヘキサン=1:3) により精製してメチル3-ブロモ-1-ナフトエートを白色の固体 (106.9 g、98%) として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 4.01(s, 3H, CO₂CH₃), 7.50-7.69(m, 2H, 芳香族), 7.78-7.87(d, 1H, 芳香族), 8.18(s, 1H, 芳香族), 8.25(s, 1H, 芳香族), 8.80-8.94(d, 1H, 芳香族)。Dewar, JSおよびGrisdale, PJのJ. Amer. Chem. Soc., 84, 3541-3546 (1962年) に記載の方法を使用して、メチル-3-ブロモ-1-ナフトエートをメチル3-シアノ-1-ナフトエートに変換し、次にケン化 (LiOH) して表題化合物を得た。

【0086】

実施例1A

実施例1の表題化合物は次のようにして製造することもできる:

- a) ジクロロメタン (5 ml) 中の無水ジメチルスルホキシド (1.69 g) を-60℃~-50℃でジクロロメタン (12 ml) 中の塩化オキサリル (1.37 g) に加えた。この溶液に、ジクロロメタン (14 ml) 中のN-[(S) -2-(3

, 4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (2.31 g) を攪拌しながら加えた。30分後、トリエチルアミン (2.19 g) を加え、反応混合物をさらに1時間低温で攪拌し、その後周囲温度まで加温した。反応混合物をHClで急冷し、有機相をHCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。次に、有機相を周囲温度でジクロロメタン中における4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]ピペリジン (1.33 g) のスラリーに滴加した。15分後、ボラン-ピリジン複合体 (0.25 g) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水で急冷し、ジクロロメタン相をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して淡褐色の泡状物を得た。

【0087】

これを湿エタノール中、1当量のアマル酸で処理した。溶液を70℃で攪拌し、ゆっくりと周囲温度まで冷却して表題生成物のアマル酸水素塩の結晶を生成した (エタノール/水から再結晶した)。

【0088】

実施例2

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-{4-メトキシ-(S)-2-メチルスルフィニルフェニル}-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例1Aと同様にして、ジクロロメタン中の無水ジメチルスルホキシドを-60℃~-50℃でジクロロメタン中の塩化オキサリルに加えた。この溶液に、ジクロロメタン中のN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを攪拌しながら加えた。30分後、トリエチルアミンを加え、反応混合物をさらに3.5時間低温で攪拌し、その後周囲温度まで加温した。反応混合物をHClで急冷し、有機相をHCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。次に、有機相を20℃でメタノール中における4-[4-メトキシ-(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]ピペリジンの溶液に加えた。15分後、ボラン-ピリジン複合体を45分にわたって加えた。反応混合物を20時間攪拌し、HClで急冷し、ジクロロメタン相をHCl、NaHCO₃およびブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して黄

色の泡状物を得た。

【0089】

これを温エタノール中、1当量のフマル酸で処理した。溶液を70℃で1時間攪拌し、加熱還流し、水を滴加した。還流下でさらに1時間後、混合物をゆっくりと周囲温度まで冷却して表題生成物のフマル酸水素塩の結晶を生成した（エタノール／水から再結晶した）。

【0090】

別法により、表題化合物をメタノール中、酢酸およびシアノホウ水素化ナトリウムで還元的にアミノ化して製造し、以下のようにしてクエン酸塩に変換した。

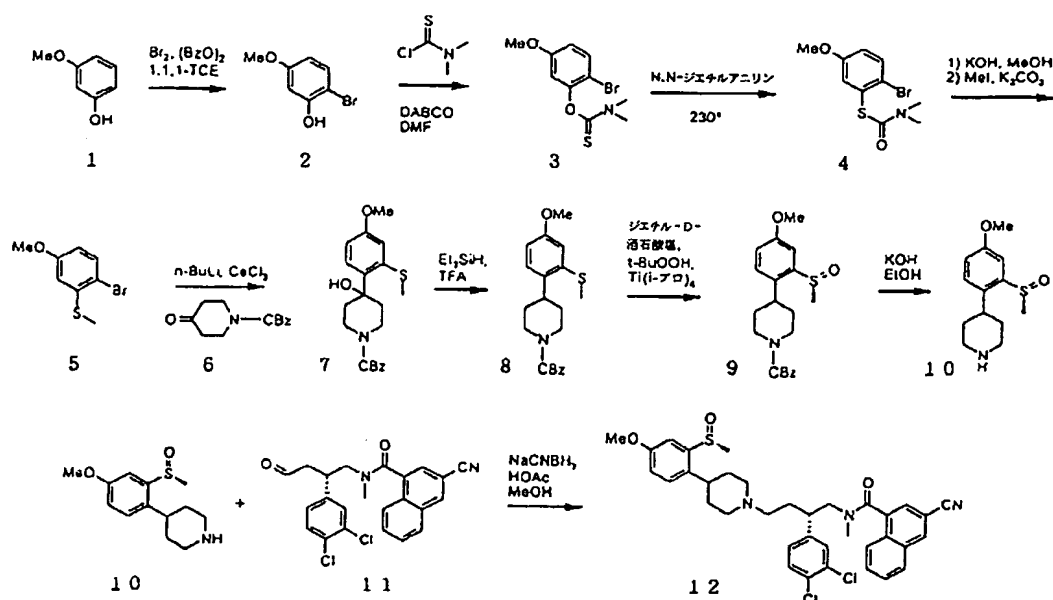
7mlのMeOH中におけるN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.154g)および4-(4-メトキシ-2-(S)-メチルスルフィニルフェニル)-ピペリジン(0.097g)の攪拌溶液に35mlの酢酸を加えた。混合物を30分間攪拌し、0.045gのシアノホウ水素化ナトリウム(2mlのMeOH中の溶液として)を加えた。反応混合物をN₂雰囲気下、室温で一晩(18時間)攪拌した。この最後に反応混合物を10mlの飽和NaHCO₃で急冷し、蒸発させ、10mlのH₂Oに溶解し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を合一し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して泡状物を得、それをシリカ上のクロマトグラフィー(19:1, CH₂Cl₂:MeOH w/0.5%NH₃(水性))により精製した。精製した生成物を3mlのCH₂Cl₂に溶解し、3mlのHCl(気体)飽和Et₂Oを含有する50mlのEt₂Oで処理した。10分間攪拌した後、沈殿物を定流のN₂下でろ過して0.210gの白色粉末を得た。

mp 165-170℃; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.60-2.40(m, 5), 2.55-2.65(m, 3), 2.71(s, 3), 2.80-3.30(m, 5), 3.36(s, 3), 3.45-3.70(m, 3), 3.82(s, 3), 6.85-7.09(m, 10), 8.10(m, 1), 8.63(m, 1), 10.64(m, 1); MS: m/z 662 (M+H).

【0091】

必要な4-(4-メトキシ-2-(S)-メチルスルフィニルフェニル)-ピペリジンは次のようにして製造した。

【化18】



【 0 0 9 2 】

(a) 2-ブロモ-5-メトキシフェノール (2)

500mlの1,1,1-トリクロロエタン (TCE) 中における3-メトキシフェノール (129.03 g) および過酸化ベンゾイル (1.00 g) の溶液に、臭素溶液 (150mlの1,1,1-TCE中167.90 g) を1時間にわたってゆっくりと加えた。添加中、反応フラスコにGE太陽灯 (275ワット、120ボルト) を照射すると、緩やかな還流が起こった。放出されたHBrを126.02 gの NaHCO_3 および800mlの H_2O の溶液を含有するビーカー中にトラップした。臭素の添加終了後、反応混合物を N_2 で20分間パージした。水性抽出物のpHが中性になるまで反応混合物を飽和 NaHCO_3 で抽出した。

有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して赤味がかった油状物を得た。粗生成物を真空蒸留 (150℃、150ミリトル) により精製して161.78 gの粘稠な液体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.77(s, 3), 5.57(s, 1), 6.42(m, 1), 6.60(d, 1), 7.30(d, 1)。

【 0 0 9 3 】

(b) 2-ブロモ-5-メトキシ- (N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ) フェノール (3)

1LのDMF中における2-ブロモ-5-メトキシフェノール (161.78

g) および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(180.03g)の
攪拌溶液に、200gのジメチルチオカルバモイルクロライドを4回に分けて5
0gずつ30分にわたってゆっくりと加えた。添加終了後、混合物を N_2 雰囲気
下で一晩(18時間)攪拌した。この最後に混合物を急速に攪拌しながら4Lの
蒸留水に注いだ。沈殿した生成物をろ過により集め、 H_2O で洗浄した。粗生成
物を4時間自然乾燥し、メタノールから結晶させて白色の結晶(139.19g
)を得た。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 3.38(s, 3), 3.47(s, 3), 3.79(s, 3), 6
.71(m, 2), 7.45(m, 1); MS: m/z 290 (M+H)。

【0094】

(c) 4-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイルチオ)メトキシベンゼン
(4)

2-ブロモ-5-メトキシ-(N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ)フ
ェノール(139.19g)およびN,N-ジエチルアニリン(350ml)の溶液
をガス抜き(4サイクル)し、次に N_2 下で3.5時間加熱還流した。得られた褐
色の溶液を濃縮(短絡蒸留)して約100mlにし、残留物を急速に攪拌しながら
500mlの氷冷6N HClに注いだ。混合物を室温まで冷却し、100mlのE
 t_2O を加え、生成した重質沈殿物をろ過により集めた。この淡褐色の沈殿物(粗生成物)を短時間自然乾燥し、取って置いた。ろ液をE t_2O で抽出した。E
 t_2O 抽出物を合一し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色が
かった固体(追加の粗生成物)を得た。粗生成物をメタノールから結晶させるこ
とにより精製してオフホワイト色の結晶(82.04g)を得た。 1H -NMR(300MHz
, $CDCl_3$) δ 3.05(br s, 3), 3.12(br s, 3), 3.79(s, 3), 6.82(dd, 1), 7.19(
d, 1), 7.55(d, 1); MS: 290 (M+H)。

【0095】

(d) 4-ブロモ-3-(メチルチオ)-メトキシベンゼン(5)

500mlのメタノール中におけるKOH(120.01g)の攪拌溶液に、8
2.04gの4-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイルチオ)メトキシベ
ンゼンを加えた。混合物を N_2 雰囲気下で2時間加熱還流し、次に0℃まで冷却
し、400mlの6N HClで中和した。混合物を0℃まで冷却し、DCMで抽

出した。有機抽出物を合一し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して薄褐色の液体を得た。この液体を600mlの無水DMFに溶解し、80.90gの無水 K_2CO_3 で処理した。得られた混合物を20分間攪拌し、次に68.40gの沃化メチルを15分にわたってゆっくりと加えた。得られた混合物を N_2 雰囲気下、室温で一晩(18時間)攪拌した。この最後に反応混合物を2.8Lの蒸留水に注ぎ、 Et_2O で抽出した。有機層を合一し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して淡黄色の液体(65.03g)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.45(s, 3), 3.80(s, 3), 6.55(dd, 1), 6.66(d, 1), 7.39(d, 1)。

【0096】

(c) 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-2-メチルチオフェニル)-N-Cbz-ピペリジン(7)

塩化セリウム(III)七水和物(181.38g)を100℃で2日間、次に140℃で2日間高真空下で加熱した。この物質を機械攪拌器を備えた乾燥フラスコに移し、700mlの無水THF中で懸濁し、-78℃まで冷却しながら攪拌した。500mlの無水THF中における4-ブromo-2-(メチルチオ)メトキシベンゼンの溶液を-78℃まで冷却し、1時間にわたってn-ブチルリチウム(111.5mlの2.5Mヘキサン溶液)で滴加処理した。添加中、反応フラスコの温度を-70℃以下に維持した。この混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、幅広い内腔の絶縁カニューレを通して-78℃で CeCl_3 の攪拌懸濁液を含むフラスコに移した。得られた桃色の懸濁液を-78℃で1.5時間攪拌し、次に1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン(65.10g、200mlの無水THF中)の溶液をカニューレを通して30分にわたって加えた。添加終了後、反応混合物を室温まで加温し、一晩(18時間)攪拌した。この最後に反応混合物を500mlの飽和 NH_4Cl で急冷し、30分間攪拌した。有機層をデカントし、減圧下で濃縮し、取っておいた。残留する灰色がかった懸濁液を1LのDCMと一緒に攪拌し、セライトを通してろ過した。セライトろ過ケーキをDCMで洗浄した。すべての有機抽出物を合一し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して粘稠な油状物を得、それをシリカ上のクロマトグラフィー(1:1の EtOAc :ヘキサン)により精製して85.00gの油状物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (

CDCl_3 δ 1.99(m, 2), 2.12(m, 2), 2.52(s, 3), 3.39(m, 2), 3.81(s, 3), 4.10(m, 3), 5.15(s, 2), 6.71(dd, 1), 6.95(d, 1), 7.24(d, 1), 7.37(m, 5); MS: 387 (M+H).

【 0 0 9 7 】

(f) 4-(4-メトキシ-2-メチルチオフェニル)-N-Cbz-ピペリジン (8)

トリエチルシラン (29.12 g) 中における4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-2-(メチルチオ)-フェニル)-N-Cbz-ピペリジン (50.09 g) の急速に攪拌した氷冷スラリーにトリフルオロ酢酸 (29.60 g) をゆっくりと加えた。添加終了後、混合物を室温まで加温し、一晚 (18時間) 攪拌した。この最後に混合物を300 mlの飽和 NaHCO_3 に注ぎ、DCMで抽出した。抽出物を合一し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。生成物をシリカ上のクロマトグラフィー (40:1~20:1の勾配、DCM:EtOAc) により精製して42.50 gの油状物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57(m, 2), 1.83(d, 2), 2.46(s, 3), 2.91(m, 2), 3.06(tt, 1), 3.80(s, 3), 4.33(m, 2), 5.14(s, 2), 6.68(dd, 1), 6.76(d, 1), 7.04(d, 1), 7.36(m, 5); MS: m/z 394 (m+Na).

【 0 0 9 8 】

(g) 4-(4-メトキシ-2-(S)-メチルスルフィニルフェニル)-N-Cbz-ピペリジン (9)

500 mlのフラスコに11.56 gのジエチル-D-酒石酸塩、140 mlの無水DCM、7.96 gのチタン (IV) イソプロポキシドおよび0.50 gの水を加えた。淡黄色の溶液を30分間攪拌し、次に40 mlのDCMに溶解した10.78 gの4-(4-メトキシ-2-メチルチオフェニル)-N-Cbz-ピペリジンで処理した。次に、反応混合物を予め-30℃に冷却した水/グリコール浴に浸漬した。30分間攪拌 (浴温度-36℃) した後、ノナン中におけるt-ブチルヒドロペルオキシドの6 M溶液 (5.6 ml) を反応混合物にゆっくりと加え、 N_2 雰囲気下で6日間攪拌した (浴温度-38℃)。この最後に反応混合物を50 mlの水で急冷し、室温まで加温しながら1時間激しく攪拌した。次に、混合物

を100mlの2.5M NaOHで処理し、さらに20分間攪拌し、セライトを通してろ過し、層を分離した。

【0099】

ろ過ケーキをDCMで2回洗浄し、それぞれを使用して水層を抽出した。有機抽出物を合一し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。薄黄色の油状物を得、それをシリカ上のクロマトグラフィー（4：1のEtOAc：DCM）により精製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62(m, 2), 1.79(m, 2), 2.86(m, 3), 2.87(s, 3), 4.34(m, 2), 5.16(s, 2), 7.00(dd, 1), 7.18(d, 1), 7.36(m, 5), 7.52(d, 1); MS: m/z 410 ($m+\text{Na}$)。

【0100】

(h) 4-(4-メトキシ-2-(S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン(10)

20mlの1：1のEtOH： H_2O 中におけるKOH(1.50g)の溶液に1.23gの4-(4-メトキシ-2-(S)-メチルスルフィニルフェニル)-N-Cbz-ピペリジンを加えた。得られた混合物を N_2 雰囲気下で18時間加熱還流し、蒸発させ、10mlの水に溶解し、 CHCl_3 で抽出した。有機抽出物を合一し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカ上のクロマトグラフィー(0.5% NH_4OH 水溶液を含む19：1のDCM：MeOH)により精製して0.38gの白色の固体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.69(m, 2), 1.82(m, 2), 2.38(m, 1), 2.70(s, 3), 2.75(m, 2), 3.22(m, 2), 3.88(s, 3), 7.01(dd, 1), 7.28(d, 1), 7.51(d, 1); MS: 254 ($M+\text{H}$)。

【0101】

中間体のN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミドは次のようにして製造した。

(i) 3-シアノ-1-ナフトイルクロライド

3-シアノ-1-ナフトエ酸(実施例1)(15.9g、80.6ミリモル)をDCM(450ml)中で懸濁した。攪拌した懸濁液に周囲温度で塩化オキサリル(12.8g、100ミリモル)を一度に、次に触媒量(5滴)のDMFを加えた。混合物を5時間攪拌し、透明な溶液を得た。混合物を真空下で濃縮し、残留

物をトルエンから2回濃縮して粗製酸塩化物を薄黄色の固体 (17.4 g、定量) として得た。¹H-NMR (300MHz, d₆ アセトン) δ 7.86-7.91 (t, 1H, 芳香族), 7.98-8.04 (t, 1H, 芳香族), 8.28-8.32 (d, 1H, 芳香族), 8.66-8.72 (d, 1H, 芳香族), 8.80 (s, 1H, 芳香族), 8.93 (s, 1H, 芳香族)。

【0102】

(j) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチルアミン (Miller, SC; WO 9410146) (20.8 g、83.8ミリモル) をDCM (700ml) に溶解した。攪拌溶液に10%重炭酸ナトリウム水溶液 (300ml) を加え、混合物を0℃まで冷却した。DCM (300ml) に溶解した3-シアノ-1-ナフトイルクロライド (17.4 g、80.6ミリモル) の溶液を30分にわたって滴加した。次に、混合物を周囲温度まで加温し、20時間攪拌した。層を分離し、水相をDCM (300ml) で洗浄した。合一した有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、真空下で蒸発させて白色の泡状物を得た。クロマトグラフィー (シリカゲル; DCM中の0~25%アセトニトリル) により精製して所望の生成物を白色の泡状物 (27.0 g、78%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.46-1.60 (m, 1H, CH), 1.77-1.91 (m, 3H, CH), 4.38-4.41 (t, 1H, CH), 4.54-4.57 (t, 2H, CH), 6.43 (ブロード, 1H, OH), 6.84-7.26 (m, 2H, 芳香族), 7.44-7.54 (m, 3H, 芳香族), 7.57-7.80 (m, 7H, 芳香族), 8.04-8.33 (m, 2H, 芳香族), 8.61 (s, 1H, 芳香族)。

【0103】

別法として、N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドは次のようにして製造することができる: 周囲温度でアセトニトリル (36ml) 中における3-シアノ-1-ナフトエ酸 (4.53 g) の攪拌スラリーに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.31 g)、続いてアセトニトリル中の(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチルアミン (8.33 g) を加えた。混合物を15分間攪拌し、その後1:1のアセトニトリル:水中の1-(3-ジメチルア

ミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.26 g) を1時間にわたって滴加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌し、HCl (68 ml) およびメチル tert-ブチルエーテル (68 ml) を連続的に加えた。有機相をNaOHで処理し、45℃で3時間攪拌し、冷却し、洗浄し、減圧下で濃縮して泡状物を得た。この泡状物をアセトニトリルに再溶解し、80℃まで加熱し、水を加え、次に冷却して所望の生成物を白色の固体として得た。

【0104】

(k) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

DCM (350 ml) に溶解した塩化オキサリル (15.9 g、125.4ミリモル) の溶液を-78℃まで冷却した。反応混合物の温度を-70℃以下に維持しながらDMSO (19.6 g、251ミリモル) を10分にわたって滴加した。混合物を-78℃で30分間攪拌した。N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (26.8 g、62.7ミリモル) の溶液をDCM (350 ml) に溶解し、混合物の温度を-70℃以下に維持しながら30分にわたって滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次に-50℃まで加温し、さらに30分間攪拌した。混合物を-78℃まで冷却し、DCM (70 ml) に溶解したトリエチルアミン (25.4 g、251ミリモル) の溶液を10分にわたって滴加した。次に、混合物を徐々に周囲温度まで加温し、20時間攪拌した。次に、混合物を0.5 N塩酸 (2×250 ml)、水 (250 ml) および飽和重炭酸ナトリウム (250 ml) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM中の0~20% Et₂O) により精製して所望の生成物を薄黄色の泡状物 (26.0 g、97%) として得た。MS: 425 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.63 (bs, 3H, NCH₃), 2.99-3.93 (m, 5H, CH), 6.91-7.15 (m, 1H, 芳香族), 7.33-7.81 (m, 6H, 芳香族), 8.62 (s, 1H, 芳香族), 9.45および9.73 (一重項, 1Hトータル, CHO)。

【0105】

実施例3

N- [2- (4-クロロフェニル) - 4- [4- [(S) - 2-メチルスルフィニルフェニル] - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4- [(S) - 2-メチルスルフィニルフェニル] - ピペリジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA. WO 9516682) をN- [2- (4-クロロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS: m/z 618 (M+H) ;

元素分析値 ($C_{34}H_{36}ClN_3O_4S \cdot 1.08 C_6H_8O_7 \cdot 1.0 H_2O$ として) :

計算値 : C % 57.63 H % 5.57 N % 4.98

実測値 : C % 57.67 H % 5.47 N % 4.78

【 0 1 0 6 】

必要なアルデヒドは次のようにして製造した。

(a) 2- [[3-シアノ- 3- (4-クロロフェニル)] プロピルオキシ] - 2H-テトラヒドロピラン

THF (80 ml) 中における60%水素化ナトリウム (3.73 g、93.3ミリモル) の冷却 (0℃) した撹拌混合物にTHF (20 ml) 中における4-クロロベンジルシアニド (13.0 g、85.8ミリモル) の溶液を滴加し、溶液を室温で3時間撹拌した。その溶液を冷却 (氷浴) し、2- (2-ブロモエトキシ) - 2H-テトラヒドロピラン (15 g、71.7ミリモル) を滴加し、溶液を室温で一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、混合物をEtOAcで抽出した。合併した有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (ヘキサン中の30%、50%、60%および80%DCM) により精製して表題化合物 (19.7 g、収率98%) を黄色の油状物として得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.53-1.64 (m, 4H, CH), 1.71-1.82 (m, 2H, CH), 2.09-2.16 (m, 2H, CH), 3.52-3.57 (m, 2H, CH), 3.80-3.93 (m, 2H, CH), 4.05-4.10 (t, 1H, CH), 4.55-4.60 (m, 1H, CH), 7.28-7.41 (m, 4H, ArH)。MS: m/z 284 (M+H)。

【 0 1 0 7 】

(b) 2-[[4-アミノ-3-(4-クロロフェニル)]ブチルオキシ]-2H-テトラヒドロピラン

エタノール(20ml)中におけるラネーニッケル(8.0g)の混合物に、エタノール(160ml)中における2-[[3-シアノ-3-(4-クロロフェニル)]プロピルオキシ]-2H-テトラヒドロピラン(25g、89.4ミリモル)の溶液を加えた。窒素を混合物中で5分間泡立たせ、水酸化アンモニウム(30%、120ml)を加えた。混合物をParr装置において水素(50psi)下に5日間置き、セライトを通してろ過した。ろ液を濃縮し、DCMおよび水を加え、層を分離した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(DCM中の1~5%メタノール)により精製して表題化合物(13.0g、51%)を薄黄色の油状物として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.51(m, 4H, CH), 1.65(m, 1H, CH), 1.74-1.82(m, 2H, CH), 1.95-2.01(m, 1H, CH), 2.76-2.97(m, 3H, CH), 3.16-3.18(m, 1H, CH), 3.41-3.44(m, 1H, CH), 3.57-3.80(m, 2H, CH), 4.41-4.49(dd, 1H, CH), 7.11-7.16(m, 2H, ArH), 7.28-7.30(m, 2H, ArH)。MS: 284 (M+H)。

【0108】

(c) 4-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-ブタノール

メタノール(90ml)中における2-[[4-アミノ-3-(4-クロロフェニル)]ブチルオキシ]-2H-テトラヒドロピラン(13.0g、45.7ミリモル)の攪拌溶液に6N HCl(11ml)を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水に溶解した。水溶液をEt₂Oで抽出し、pHを5N水酸化ナトリウムで14に調整し、混合物をEtOAcで抽出した。合一したEtOAc抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合物(9.0g、99%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.80-1.96(m, 2H, CH), 2.53(s, 3H, OH, NH), 2.71-2.75(m, 1H, CH), 2.83-3.00(m, 2H, CH), 3.49-3.57(m, 1H, CH), 3.63-3.70(m, 1H, CH), 7.10-7.15(dd, 2H, ArH), 7.27-7.30(dd, 2H, ArH)。MS: m/z 200 (M+H)。

【0109】

(d) 3-(4-クロロフェニル)-4-(エトキシカルボニルアミノ)-1-ブ

タノール

エチルクロロホルメート (4.7 ml、49.5 ミリモル) を DCM (125 ml) 中における 3-(4-クロロフェニル)-4-アミノ-1-ブタノール (9.0 g、45 ミリモル) およびトリエチルアミン (7.2 ml、51.8 ミリモル) の冷却 (-40℃) した攪拌溶液に滴加した。溶液を室温で 30 分間攪拌し、1 N HCl (60 ml) に注いだ。有機層を 1 N HCl (70 ml)、飽和重炭酸ナトリウム (70 ml) および飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、溶媒を除去して表題化合物 (11.4 g、93%) を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.18-1.23 (t, 3H, CH), 1.75-1.84 (m, 1H, CH), 1.90-1.99 (m, 1H, CH), 2.94-2.99 (m, 1H, CH), 3.21-3.30 (m, 1H, CH), 3.47-3.65 (m, 3H, CH), 4.04-4.11 (q, 2H, CH), 4.58 (s, 1H, OH または NH), 7.12-7.15 (d, 2H, ArH), 7.26-7.37 (m, 2H, ArH), MS: m/z 272 (M+H)。

【0110】

(c) 3-(4-クロロフェニル)-4-N-メチルアミノ-1-ブタノール

この物質は報告されている (H. Kubota, A. Kafefuda, H. Nagaoka, O. Yamamoto, K. Ikeda, M. Takeuchi, T. Shibamura, Y. Isomura の Chem. Pharm. Bull., 46(2), 242-254 (1998年)) ; しかしながら、その製造は例示されていないため、ここで示す。水素化リチウムアルミニウム (3.36 g、93 ミリモル) および THF (55 ml) の冷却 (0℃) した攪拌混合物に、THF (110 ml) 中における 3-(4-クロロフェニル)-4-(エトキシカルボニルアミノ)-1-ブタノール (11.4 g、42 ミリモル) の溶液を滴加した。混合物を 1 時間加熱還流し、冷却 (氷浴) し、飽和硫酸ナトリウム (14 ml) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、硫酸ナトリウム (14 g) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、セライトを通してろ過し、THF で洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (DCM 中の 1~10% メタノール) により処理して表題化合物 (5.85 g、65%) を黄色の油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.86-1.94 (m, 2H, CH), 2.44 (s, 3H, CH), 2.69-2.86 (m, 5H, CH, OH および NH), 3.51-3.58 (m, 1H, CH), 3.66-3.77 (m, 1H, CH), 7.09-7.12 (d, 2H, CH), 7.25-7.29 (d, 2H, CH)。MS: m/z 214 (M+H)。

【0111】

(f) N-[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタレンカルボキサミド

乾燥DCM (12 ml) 中における3-ニトロ-1-ナフトエ酸 (Kice, J.L. Lo
ley HのJ. Org. Chem., 54, 3596 (1989年)) (0.76 g, 3.5ミリモル) の
攪拌混合物に塩化オキサリル (0.38 ml, 4.38ミリモル) およびDMF (3
0 μ L) を加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、濃縮して酸塩化物 (0.824 g
、定量) をオフホワイト色の固体として得、それをさらに精製することなく使用
した。3-(4-クロロフェニル)-4-メチルアミノ-1-ブタノール (0.
745 g, 3.5ミリモル)、DCM (30 ml) および1N NaOH (4.37 ml)
の冷却 (0℃) した攪拌混合物に、DCM (12 ml) 中における3-ニトロ
-1-ナフトイルクロライド (0.824 g, 3.5ミリモル) の溶液を滴加した
。混合物を0℃で2.5時間攪拌し、水を加え、層を分離し、水層をDCMで抽
出した。合一した有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮し
た。クロマトグラフィー (Et₂O中の0%、50%、100% EtOAc) に
より処理して表題化合物 (1.25 g, 87%) を薄黄色の固体として得た。MS:
m/z 413 (M+H)。

【0112】

(g) N-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-
ニトロ-1-ナフタミド

DCM (10 ml) 中における塩化オキサリル (0.4 ml, 4.55ミリモル) の
冷却 (-78℃) した攪拌溶液に、DCM (5 ml) 中におけるDMSO (0.6
4 ml, 9.10ミリモル) の溶液を加えた。溶液を-78℃で5分間攪拌し、D
CM (6 ml) およびDMSO (3.4 ml) 中におけるN-[2-(4-クロロフ
ェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタレン
カルボキサミド (1.25 g, 3.03ミリモル) の溶液を滴加した。溶液を-7
8℃で15分間攪拌し、トリエチルアミン (2.54 ml, 18.2ミリモル) を加
えた。次に、溶液を-78℃で30分間、室温で2時間攪拌した。DCM (75
ml) および1N HCl (75 ml) を加え、層を分離し、有機層を乾燥 (MgS

O₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル; E t₂ O中のDCM, 1 : 1) により処理して所望の化合物 (1.15 g, 92%) を薄黄色の固体として得た。MS: m/z 411 (M+H)。

【0113】

実施例4

N- [2- (4-クロロフェニル) -4- [4- [(S) -2-メチルスルフィニルフェニル] -1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4- [(S) -2-メチルスルフィニルフェニル] -ピペリジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) をN- [2- (4-クロロフェニル) -4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタレンカルボキサミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。¹H-NMR (CDCl₃) (アミドローテーション異性体エビデント) δ 8.19(s), 7.92(m), 7.67-7.32(br m), 6.98-6.58(br m), 4.49-3.98(br m), 3.49-1.25(br m), 0.87(t, J=7.5); MS: m/z 598.3 (M+H)。

【0114】

必要なアルデヒドは次のようにして製造した。

(a) N- [2- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

塩化オキサリル (195 μl, 2.23ミリモル) をDCM (10ml) 中における3-シアノ-1-ナフトエ酸 (実施例1, 工程(c)) (400mg, 2.03ミリモル) の溶液に加えた。溶液を3時間攪拌し、その間にDCM中の10%DMFを3回に分けて (それぞれ30 μl) 加えた。溶液を減圧下で濃縮して白色の粉末を得、それを真空下で乾燥し、DCM (15ml) に溶解した。0℃まで冷却した後、N- [2- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシブチル] -N-メチルアミン (実施例3) (434mg, 2.03ミリモル, 5mlのDCMに溶解した) およびNaOH (1.0M, 2.54ml) を加えた。室温まで加温した後、攪拌を一晚続けた。混合物を30mlずつの0.5M HClおよび飽和重炭酸ナトリウムで抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮して薄黄色の泡状

物 (692 mg, 1.76 ミリモル, 87%) を得た。¹H-NMR(CDCl₃) (アミドローテーション異性体エビデント) δ 8.09(s), 7.85(m), 7.72-7.50(br m), 7.43-4.35(br m), 6.92(d, J=6.3), 6.85(d, J=7.8), 6.69(m), 6.65(m), 4.57(br m), 3.99(br m), 3.70(m), 3.50-3.10(br m), 2.67(s), 2.03(m), 1.89(m), 1.58(m); MS: m/z 393.0 (M+H)。

【0115】

(b) N-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

DCM (5 ml) 中における DMSO (356 μl, 5.01 ミリモル) の溶液を 5 分にわたって -70℃ で DCM (5 ml) 中における塩化オキサリル (219 μl, 2.51 ミリモル) の攪拌溶液に滴加した。

15 分間攪拌した後、N-[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (788 mg, 2.01 ミリモル) を DCM (5 ml) 中の溶液として滴加した。

攪拌を -70℃ で 45 分間続け、-45℃ まで加温し、30 分間攪拌した。

【0116】

溶液を -70℃ まで冷却し、トリエチルアミン (1.41 ml, 10.03 ミリモル) (5 ml の DCM に溶解した) を滴加した。15 分攪拌した後、混合物を室温まで加温し、DCM で希釈し、0.5 M HCl (30 ml)、飽和重炭酸ナトリウム (30 ml) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して透明な油状物を得、それをクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% EtOAc) により精製して生成物を透明な油状物 (543 mg, 1.39 ミリモル, 70%) として得た。¹H-NMR(CDCl₃) (アミドローテーション異性体エビデント) δ 9.71(s), 9.60(s), 8.18(m), 7.86(t, J=7.8), 7.68-7.29(m), 7.51(m), 6.87(t, J=7.2), 6.67(d, J=8.4), 6.57(m), 4.56(br m), 3.98(br m), 3.71(br m), 3.42(m), 2.97(m), 2.67(m); MS: m/z 391.0 (M+H)。

【0117】

実施例 5

N-[(S) -2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルス

ルフィニル-6-フルオロフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4-(2-メチルスルフィニル-6-フルオロフェニル)-ピペリジンと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS: m/z 650 (M+H)。

元素分析値(C₃₅H₃₄Cl₂N₃O₂SF · 1.05 C₆H₈O₇ · 1.1 H₂Oとして):

計算値: C% 56.87 H% 5.15 N% 4.81

実測値: C% 59.88 H% 5.16 N% 4.71

【0118】

必要な4-(2-メチルスルフィニル-6-フルオロフェニル)-ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-ピリジン

水(10ml)中における4-ブロモピリジン塩酸塩(1.12g、5.76ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.2g、0.173ミリモル)、ベンゼン(12.5ml)および炭酸ナトリウム(2.14g、20.2ミリモル)の攪拌混合物に、エタノール(3ml)中の2,6-ジフルオロベンゼンボロン酸(1.0g、6.33ミリモル)を加えた。混合物を一晩加熱還流し、EtOAcで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して生成物を白色の固体(0.19g、16%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.71(d, 2H), 7.40(m, 3H), 7.05(t, 2H)。MS m/z 192 (M+H)。

【0119】

(b) 4-(2-チオメチル-6-フルオロフェニル)-ピリジン

DMF(10ml)中における4-(2,6-ジフルオロフェニル)-ピリジン(0.45g、2.35ミリモル)、メチルメルカプタンナトリウム塩(0.21g、3.00ミリモル)の混合物を一晩100℃に加熱した。混合物をEtOAcおよび飽和NaClで希釈し、有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して生成物を黄色の固体(0.44g、85%)として得た。

。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.71(d, 2H), 7.32(m, 3H), 7.07(d, 1H), 6.97(t, 1H), 2.39(s, 3H)。MS: m/z 220 (M+H)。

【0120】

(c) 4-(2-チオメチル-6-フルオロフェニル)-ピペリジン

エタノール(20ml)中における4-(2-チオメチル-6-フルオロフェニル)-ピペリジン(0.54g、2.46ミリモル)、HCl(0.5ml)およびPtO₂(0.54g)の混合物を水素(50psi)下で22時間振盪した。混合物をセライトを通してろ過し、エタノールで洗浄し、濃縮し、EtOAcおよび飽和NaHCO₃で希釈した。有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して生成物をピンク色の固体(0.14g、25%)として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.16(m, 1H), 7.97(d, 1H), 6.80(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.70(t, 2H), 2.46(s, 3H), 2.08(q, 2H), 1.70(m, 4H)。MS: m/z 226 (M+H)。

【0121】

(d) 4-(2-メチルスルフィニル-6-フルオロフェニル)-ピペリジン

4-(2-チオメチル-6-フルオロフェニル)-ピペリジン(0.14g、0.62ミリモル)、Et₂O(5ml)およびEt₂O中の1N HCl(0.7ml、0.68ミリモル)の溶液を室温で5分間攪拌し、蒸発させた。ジオキサン(3.7ml)およびエタノール(1.8ml)中の残留物に、0℃で水(1ml)中の過沃素酸ナトリウム(0.14g、0.654ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で9日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール(5ml)に溶解した。メタノール(2ml)中のKOH(0.035g、0.62ミリモル)を加え、溶液をろ過した。ろ液を濃縮し、DCMに再溶解した。溶液を再びろ過し、ろ液を濃縮して生成物を薄黄色の油状物(0.15g、定量)として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.81(d, 1H), 7.44(m, 1H), 7.16(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.70(m, 5H), 2.18(m, 2H), 1.84(s, 2H), 1.74(d, 1H), 1.56(d, 1H)。MS: m/z 242 (M+H)。

【0122】

実施例6

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルスルフィニル-5-プロモフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル

- 3 - シアノ - 1 - ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4-(2-メチルスルフィニル-5-ブロモフェニル)-ピペリジンと反応させてクエン酸塩に変換した。MS: m/z 712 (M+H)。

【0123】

必要な4-(2-メチルスルフィニル-5-ブロモフェニル)-ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) N-フェニルメトキシーカルボニル-4-(2-メチルチオ-5-ブロモフェニル)-ピペリジン

氷酢酸(0.50 ml)中のN-フェニル-メトキシーカルボニル-4-(2-メチルチオフェニル)-ピペリジン(Jacobs, R; Shenvi, A; EP 630887)(100 mg)を含有する溶液をドライアイス/アセトン冷却浴中で凍結させた。凍結混合物に氷酢酸(1.00 ml)中における臭素(68 mg)の溶液を5分にわたって加えた。反応混合物を1時間にわたって室温まで加温し、40℃で30分間加熱し、0℃まで冷却し、次に砕いた水(25 ml)に注いだ。

【0124】

混合物をEtOAc(30 ml)で抽出し、水(15 ml)、飽和NaHCO₃(3×15 ml)およびブライン(15 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して生成物を油状物(60 mg)として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.51(m, 2H), 1.75(m, 2H), 2.82(br s, 2H), 3.04(m, 1H), 4.26(br s, 2H), 5.08(s, 2H), 6.99(dd, J=9.0, 3.0, 1H), 7.18(d, J=2.1, 1H), 7.23(dd, J=9.0, 3.0, 1H), 7.29(m, 5H); MS: m/z 442, 444 (M+Na)。

【0125】

(b) N-フェニルメトキシーカルボニル-4-(2-メチルスルフィニル-5-ブロモフェニル)-ピペリジン

メタノール(0.67 ml)中のN-フェニル-メトキシーカルボニル-4-(2-メチルチオ-5-ブロモフェニル)-ピペリジン(0.202 g)、DCM(0.33 ml)および氷酢酸(1.0 ml)を含有する溶液に30% H₂O₂(48

μ l) を滴加し、室温で18時間攪拌し、冷却し、氷冷水 (50 ml) に注いだ。混合物を EtOAc (3 × 75 ml) で抽出し、飽和 NaHCO₃ (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : EtOAc、次に EtOAc) により精製して生成物 (250 mg) を白色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.66 (br m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.90 (br m, 3H), 4.36 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.61 (dd, J=8.7, 2.1, 1H), 7.87 (d, J=8.4, 1H); MS: m/z 458, 460 (M+Na)。

【0126】

(c) 4 - (2 - メチルスルフィニル - 5 - ブロモフェニル) - ピペリジントリフルオロ酢酸塩

トリフルオロ酢酸 (7.0 ml) 中の N - フェニル - メトキシ - カルボニル - 4 - (2 - メチルスルフィニル - 5 - ブロモフェニル) - ピペリジン (125 mg) を含有する溶液を 80℃ で 45 分間加熱した。

反応混合物を氷浴で冷却し、DCM (25 ml) で希釈し、濃縮した。

【0127】

残留物を再溶解し、3つの DCM (20 ml) で濃縮して生成物を淡褐色の油状物 (140 mg) として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.91 (br m, 1H), 2.21 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.18 (br m, 3H), 3.52 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.5, 1H), 7.87 (d, J=8.4, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H); MS: m/z 302, 304 (M+H)。

【0128】

実施例 7

N - [2 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [(R, S) - 2 - メチルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフタミドクエン酸塩水和物

(酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液を酢酸の代わりに使用することを除いて) 標準還元的アミノ化条件を使用して N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソブチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフタミド (255 mg, 0.60 ミリモル) を 4 - [(RS) - 2 - メチルスルフィニルフェニル]

ピペリジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ Jr; Veale, CA; WO 9516682) (201mg、0.595ミリモル) と反応させ、クエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離して表題化合物(290.7mg)を白色の粉末として得た。MS: m/z 632 (M+H)。

元素分析値(C₃₅H₃₅Cl₂N₃O₂S · C₆H₈O₇ · H₂Oとして):

計算値: C% 58.43 H% 5.38 N% 4.98

実測値: C% 58.20 H% 5.28 N% 4.95

【0129】

実施例8

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(R)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩水和物

(酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液を酢酸の代わりに使用することを除いて) 標準還元的アミノ化条件を使用してN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(468mg、1.1ミリモル)を4-[(R)-2-メチルスルフィニルフェニル]-ピペリジン(ピペリジン(Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ Jr; Veale, CA; WO 9516682)(232mg、1.04ミリモル)と反応させ、クエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離して表題化合物(651.2mg)を白色の粉末として得た。MS: m/z 632 (M+H)。

元素分析値(C₃₅H₃₅Cl₂N₃O₂S · C₆H₈O₇ · H₂Oとして):

計算値: C% 58.43 H% 5.38 N% 4.98

実測値: C% 58.10 H% 5.20 N% 4.82

【0130】

実施例9

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-6-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準アシル化条件を使用して6-シアノ-1-ナフトイルクロライド(塩化オ

キサリルを使用して6-シアロナフトエ酸から製造した)をN-[(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [(S) - 2 - メチルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチルアミン (実施例1、工程(b)) と反応させ、生成物をクエン酸塩に変換した。

元素分析値 ($C_{35}H_{35}Cl_2N_3O_2S \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 0.9 H_2O$ として):

計算値: C % 58.56 H % 5.37 N % 5.00

実測値: C % 58.64 H % 5.23 N % 4.81

中間体の6-シアノー-1-ナフトエ酸は下記のようにして製造し、既知の方法 (Dewar, MJSおよびGrisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 84, 3541 (1962年)) よりも有利であることがわかった。

【0131】

(a) メチル6-ヒドロキシー-1-ナフトエート

DCM (44 ml) 中における6-ヒドロキシー-1-ナフトエ酸 (2.5 g, 13.3 ミリモル) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (1.45 ml, 16.6 ミリモル) および2滴のDMFを加えた。溶液を室温で4.5時間攪拌し、濃縮した。メタノール (20 ml) を反応混合物に加え、溶液を15分間加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル; DCM 中の1%および2%メタノール) により処理して表題化合物を黄色の固体 (2.22 g, 83%) として得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 4.00 (s, 3H, CH_3), 5.54 (s, 1H, OH), 7.20-7.26 (m, 2H, ArH), 7.41-7.46 (t, 1H, ArH), 7.83-7.86 (dd, 1H, ArH), 8.01-8.04 (dd, 1H, ArH), 8.80-8.85 (d, 1H, ArH)。MS: m/z 203 (M+H)。

【0132】

(b) メチル6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1-ナフトエート

DCM (50 ml) 中におけるメチル6-ヒドロキシー-1-ナフトエート (2.15 g, 10.6 ミリモル) の冷却 (0℃) した攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.48 ml, 10.6 ミリモル) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.79 ml, 10.6 ミリモル) を加えた。溶液を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。

合一した有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合

物を黄色の油状物 (4.23 g) として得た。¹H-NMR (CDCl₃) (トリエチルーアミンを含む) δ 4.00 (s, 3H, CH₃), 7.48-7.52 (dd, 1H, ArH), 7.60-7.65 (t, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, ArH), 8.04-8.07 (d, 1H, ArH), 8.28-8.32 (d, 1H, ArH), 9.06-9.09 (d, 1H, ArH)。MS m/z 335 (M+H)。

【0133】

(c) メチル6-シアノー1-ナフトエート

DMF (14 ml) 中におけるメチル6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1-ナフトエート (3.5 g、10.5ミリモル) の攪拌溶液に、シアン化亜鉛 (0.86 g、7.33ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.48 g、0.415ミリモル) を加えた。溶液を80℃で45分間加熱し、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。混合物をEtOAcで抽出し、合一した有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン中のEtOAc、1:9) により処理して表題化合物 (1.00 g、2工程で45%) を白色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H, CH), 7.65-7.67 (t, 1H, ArH), 7.73-7.76 (dd, 1H, ArH), 8.07-8.10 (d, 1H, ArH), 8.28 (d, 1H, ArH), 8.35-8.38 (d, 1H, ArH), 9.10 (d, 1H, ArH)。MS m/z 212 (M+H)。

【0134】

(d) 6-シアノーナフトエ酸

THF (55 ml) および水 (22 ml) 中におけるメチル6-シアノー1-ナフトエート (1.0 g、4.73ミリモル) の攪拌溶液に1N NaOH (10 ml、9.93ミリモル) および十分なメタノールを加えて透明な溶液にした。溶液を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。水性残留物を1N HClでpH1まで酸性にし、EtOAcで抽出した。

合一した有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮して所望の化合物 (0.767 g、82%) を白色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO d₆) δ 7.75-7.80 (t, 1H, ArH), 7.91-7.95 (dd, 1H, ArH), 8.25-8.36 (m, 2H, ArH), 8.71 (d, 1H, ArH), 9.02-9.08 (d, 1H, ArH), 13.4 (s, 1H, 酸)。MS m/z 196 (M-1)。

【0135】

実施例 10

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-4-シアノー-1-ナフトミドクエン酸塩

4-シアノー-1-ナフトエ酸 (0.090 g、0.45ミリモル)、DCM (3 ml)、塩化オキサリル (0.063 g、0.50ミリモル) およびDMF (約5 μ l) を含有する混合物を3時間攪拌し、濃縮して4-シアノー-1-ナフトイルクロライドをオフホワイト色の固体として得、それを直接使用した。標準アシル化条件を使用して4-シアノー-1-ナフトイルクロライド (0.090 g) をN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミンと反応させて遊離塩基 (0.215 g) を得、それをクエン酸塩に変換した。MS m/z 631 (M⁺H)。

【0136】

必要な4-シアノー-1-ナフトエ酸は次のようにして製造した。

(a) メチル4-ブロモ-1-ナフトエート

DCM (100 ml) 中における4-ブロモ-1-ナフトエ酸 (Fischer, AらのJ. Chem. Soc., 1426 (1958年))、塩化オキサリル (2.56 g) およびDMF (5 μ l) の溶液を3時間攪拌し、濃縮し、次にDCM (5 ml) に再溶解した。メタノールを加え、攪拌を一晩続けた。

濃縮し、クロマトグラフィー (DCM) により精製して生成物を白色の固体 (4.85 g) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.83-8.77 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3H)。MS m/z 265 (M⁺H)。

【0137】

(b) 4-シアノー-1-ナフトエ酸

メチル4-ブロモ-1-ナフトエート (0.509 g)、シアン化銅(I) (0.174 g)、1滴のピリジンおよびDMF (5 ml) の溶液を180℃で5時間加熱還流した。温溶液を10 mlの濃NH₄OH水溶液に注ぎ、DCMで抽出した

有機相を1N HCl (20ml) およびブライン (40ml) で連続して洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、濃縮してメチル4-シアノ-1-ナフトエートを無色の油状物 (0.213g) として得た。MS m/z 196 (M-1)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.74-8.69(m, 1H), 8.29-8.15(m, 3H), 7.92-7.83(m, 2H), 3.99(s, 3H)。メチルエステル、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1当量)、THF (3ml)、水 (1ml) およびメタノール (1ml) の溶液を室温で一晩攪拌することによりメチルエステルをケン化した。溶液を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、 Et_2O で抽出した。1N HClを加えて水層をpH2まで酸性にし、 Et_2O で抽出した。有機層を水 (30ml) およびブライン (40ml) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮して4-シアノ-1-ナフトエ酸を油状物として得た。

【0138】

実施例11

N-[(S) -2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S) -2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3,6-ジシアノ-1-ナフトミドクエン酸塩

標準アシル化条件を使用してN-[(S) -2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S) -2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミンを3,6-ジシアノ-1-ナフトイルクロライド (塩化オキサリルを使用して3,6-ジシアノ-1-ナフトエ酸から製造した) と反応させ、生成物をクエン酸塩に変換した。MS: m/z 657.2 (M+H)。

【0139】

必要なカルボン酸は次のようにして製造した。

(a) 3-シアノ-6-メトキシ-1-ナフトエ酸

DMF (12ml) 中におけるエチル3-ブロモ-6-メトキシ-1-ナフトエート (WrobelらのJ. Med. Chem., 34, 2504 (1991年)) (206mg, 0.66ミリモル)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (36mg, 0.031ミリモル) の溶液を80℃で1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮して黄色の

沈殿物を得、それをクロマトグラフィー（ヘキサン中の5% EtOAc）により精製してメチル3-シアノ-6-メトキシ-1-ナフトエートを白色の粉末（150 mg、0.588ミリモル、88%）として得た。エステルを80℃で3時間、THF中の2%水溶液中で1.5当量のLiOHと一緒に撹拌することによりケン化して表題化合物を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.99(d, J=9.6, 1H), 8.33(s, 1H), 7.45(dd, J=9.3, 2.7, 1H), 7.26(s, 1H), 7.22(d, J=2.4, 1H)。

【0140】

(b) 3-シアノ-6-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸

エチル3-シアノ-6-メトキシ-1-ナフトエート（715ミリモル、2.80ミリモル）およびピリジン塩酸塩（4.0 g）の混合物を200℃で3時間加熱した。冷却した後、固体を1N HClに溶解し、DCMで抽出し、乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、濃縮して淡褐色の沈殿物（559 mg、2.62ミリモル、94%）を得た。¹H-NMR(DMSO d₆) δ 10.38(s, 1H), 8.73(d, J=9.3, 1H), 8.61(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.38(m, 2H)。

【0141】

(c) エチル3-シアノ-6-ヒドロキシ-1-ナフトエート

DCM（15 ml）中における3-シアノ-6-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸（363 mg、1.70ミリモル）、塩化オキサリル（1.0 ml）の撹拌溶液に3滴のDMFを2時間にわたって加えた。溶媒を減圧下で除去し、メタノール（20 ml）、次にトリエチルアミン（0.5 ml）を加えた。2時間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMに溶解し、1N HCl、次に飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濃縮して黄色の沈殿物（346 mg、1.52ミリモル、89%）を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.92(d, J=9.3, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.37(dd, J=9.3, 2.1, 1H), 7.26(s, 2H), 4.02(s, 3H)。

【0142】

(d) エチル3-シアノ-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1-ナフトエート

DCM中におけるエチル3-シアノ-6-ヒドロキシ-1-ナフトエート（346 mg、1.52ミリモル）およびトリエチルアミン（254 μl）の冷却（0℃

) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (307 μ l) を加えた。混合物を混合しながら室温まで加温し、2時間後にメタノール (2ml) を加えて急冷し、濃縮し、クロマトグラフィー (ヘキサン中の20% EtOAc) により精製して生成物を白色の沈殿物 (438mg、1.22ミリモル、80%) として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.20(d, J=9.6, 1H), 8.41(s, 1H), 7.88(d, J=2.7, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 2.7, 1H), 4.06(s, 3H)。

【0143】

(e) エチル 3,6-ジシアノー-1-ナフトエート

DMF (8ml) 中におけるエチル 3-シアノー-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-1-ナフトエート (438mg、1.22ミリモル)、Zn(CN)₂ (86mg、0.732ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (59mg、0.051ミリモル) の溶液を80℃で1時間攪拌した。混合物をEt₂Oで希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー (DCM) により精製して生成物を白色の粉末 (267mg、1.13ミリモル、93%) として回収した。¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.18(d, J=9.0, 1H), 8.50(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.91(dd, J=9.0, 1.5, 1H), 4.06(s, 3H)。エステルを80℃で2時間、THF中の3%水溶液中で1.2当量のLiOHと一緒に攪拌することによりケン化した。混合物を減圧下で濃縮し、DCMで希釈して所望の生成物を沈殿させ、それをろ過により白色の粉末として単離した。

【0144】

実施例12

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3,4-ジシアノー-1-ナフトミドクエン酸塩水和物

乾燥DCM (5ml) 中における3,4-ジシアノー-1-ナフトエ酸 (121mg、0.542ミリモル) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (80.0mg、0.63ミリモル) およびDMF (10 μ l) を加えた。室温で3時間後、DCMを真空下で除去して3,4-ジシアノー-1-ナフトイルクロライドを得た。

標準アシル化条件を使用して3,4-ジシアノ-1-ナフトイルクロライドを
 N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-
 メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミ
 ン(271mg、0.597ミリモル)と反応させてクエン酸塩に変換し、ろ過に
 よりEt₂Oから単離して表題化合物(291.7mg)を白色の粉末として得た。
 MS: m/z 657 (M+H)。

元素分析値(C₃₆H₃₄Cl₂N₄O₂S · C₆H₈O₇ · H₂Oとして):

計算値: C% 58.13 H% 5.11 N% 6.46

実測値: C% 58.20 H% 5.03 N% 6.36

【0145】

必要な3,4-ジシアノ-1-ナフトエ酸は次のようにして製造した。

3,4-ジシアノ-1-ナフトエ酸

メチル3,4-ジブromo-1-ナフトエート(126mg、0.366ミリモル)
 、シアン化銅(I)(618mg、6.89ミリモル)、ピリジン(0.1ml)およ
 び乾燥N-メチルピロリジノン(2.0ml)を含有する混合物を約150℃で1
 時間加熱し、室温まで冷却し、水、NH₄OHおよびEtOAcで希釈した。混
 合物を短時間攪拌し、ろ過した。有機相を分離し、水相を追加のEtOAcで抽
 出した。合一した有機抽出物を洗浄(希NH₄OH水溶液および飽和NaHCO₃
)し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、EtOAcを真空下で除去した。生成物
 をクロマトグラフィー(ヘキサンおよびヘキサン:DCM(2:1)中の5~1
 5%EtOAc)により分離してメチル3,4-ジシアノ-1-ナフトエート(
 22mg、25%) [¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.01(m, 1H), 8.41(m, 1H), 8.36(s, 1H)
 , 7.9(m, 2H), 4.08(s, 3H); MS (EI) m/z 236 (M)]、メチル3-ブromo-4-
 シアノ-1-ナフトエート(21.9mg、20.6%) [¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.86(m
 , 1H), 8.31(s, 1H), 8.28(m, 1H), 7.75(m, 2H), 4.05(s, 3H); MS (EI) m/z 2
 89 (M)]およびメチル4-ブromo-3-シアノ-1-ナフトエート(28.3mg
 、26.6%) [¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.02(m, 1H), 8.43(m, 1H), 8.28(s, 1H), 7.
 8(m, 2H), 4.04(s, 3H); MS (EI) m/z 289 (M)]を得た。これらのエステルをそ
 れぞれ室温においてTHF:水:メタノール(20:10:1)中で1.1~1.

2当量のLiOHと一緒に撹拌することによりケン化した。溶液を真空下で濃縮し、追加の水で希釈し、1N HClで酸性にし、EtOAcで抽出し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、EtOAcを真空下で除去してそれぞれのカルボン酸を得た。使用前に、3,4-ジシアノ-1-ナフトエ酸をさらにクロマトグラフィー(DCM中の10~20%メタノール)により精製して表題化合物(15.3mg, 87%)をオフホワイト色の固体として得た。MS: (EI) m/z 222 (M)。

【0146】

必要な3,4-ジブロモ-1-ナフトエートは次のようにして製造した。

(a) メチル3,4-ジブロモ-1-ナフトエート

無水臭化第二銅(7.95g, 35.6ミリモル)および乾燥アセトニトリル(30ml)の撹拌混合物に、乾燥アセトニトリル(10ml)中におけるメチル3-アミノ-1-ナフトエート(Adcock, W; Dewar, MJS; J. Am. Chem. Soc., 89, 386 (1967年))(2.35g, 11.68ミリモル)の溶液を加えた。暗色の混合物を室温で2時間撹拌し、冷却(氷浴)し、t-ブチルニトリル(1.83g, 17.76ミリモル)を約10分にわたって滴加した。暗緑色-黒色の混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。混合物を水(100ml)および3N HCl(100ml)で処理し、真空下で濃縮し、DCMで抽出した。DCM抽出物を洗浄(飽和 NH_4Cl)し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、DCMを真空下で除去し、残留物をクロマトグラフィー(4:1のヘキサン:DCM)により精製して所望の化合物(3.72g, 93%)をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.89(m, 1H), 8.41(m, 1H), 8.34(s, 1H), 7.66(m, 2H), 4.01(s, 3H); MS: (EI) m/z 344 (M)。

【0147】

実施例13

N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフトアミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-ピペリジン(Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ,

Jr.; Veale, CA., WO 9516682) をN- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4-オキソブチル] -N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS: m/z 620 (M+H)。

元素分析値 ($C_{34}H_{35}F_2N_3O_4S \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 1.0 H_2O$ として):

計算値: C % 57.89 H % 5.47 N % 5.06

実測値: C % 57.78 H % 5.32 N % 4.96

【 0 1 4 8 】

必要なアルデヒドは次のようにして製造した。

(a) 2- [[3-シアノ-3- (3, 4-ジフルオロフェニル)] プロピルオキシ] -2H-テトラヒドロピラン

THF (95 ml) 中における60%水素化ナトリウム (4.12 g、103ミリモル) の冷却 (0℃) した攪拌混合物にTHF (25 ml) 中における3, 4-ジフルオロベンジルシアニド (15.0 g、98ミリモル) の溶液を滴加し、溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を冷却 (氷浴) し、2- (2-ブロモエトキシ) -2H-テトラヒドロピラン (20.5 g、98ミリモル) を滴加し、溶液を室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、混合物をEtOAcで抽出した。合一した有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (ヘキサン中の20%、90%および95%DCM) により処理して表題化合物 (16.05 g、58%) を黄色の油状物として得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.55-1.63 (m, 4H, CH_2), 1.75-1.80 (m, 2H, CH_2), 2.10-2.19 (m, 2H, CH_2), 3.52-3.58 (m, 2H, CH_2), 3.82-4.06 (m, 2H, CH_2), 4.08-4.11 (t, 1H, CH), 4.56-4.60 (m, 1H, CH), 7.08-7.27 (m, 3H, ArH)。

【 0 1 4 9 】

(b) 2- [[4-アミノ-3- (3, 4-ジフルオロフェニル)] ブチルオキシ] -2H-テトラヒドロピラン

エタノール (20 ml) 中におけるラネーニッケル (5.6 g) の混合物に、エタノール (144 ml) 中の2- [[3-シアノ-3- (3, 4-ジフルオロフェニル)] プロピルオキシ] -2H-テトラヒドロピラン (8.34 g、89.4ミリモル) を加えた。水酸化アンモニウム (30%、120 ml) を加え、混合物をPa

rr装置で4日間水素下(50psi)に置いた。水素化反応混合物を同様の反応混合物(7.70g、27.4ミリモルの出発物質ニトリル)と合一し、セライトを通してろ過した。ろ液を濃縮し、DCMおよび水を加え、層を分離した。有機層を水で2回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮して15.40g(95%)の表題化合物を黄色の油状物として得た。MS: m/z 286 (M+H)。

【0150】

(c) 4-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ブタノール

メタノール(100ml)中における2-[[4-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)]ブチルオキシ]-2H-テトラヒドロピラン(14.18g、49.7ミリモル)の冷却(5℃)した攪拌溶液に6N HCl(11ml)を滴加し、溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水およびDCMに注ぎ、層を分離した。水相を5N NaOHで塩基性にし、DCMで抽出した。合一したDCM抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合物を白色の固体(8.45g、85%)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 CDCl_3) δ 1.80-1.94(m, 2H, CH), 2.28(br s, 3H, NH_2 , OH), 2.69-2.76(m, 1H, CH), 2.81-2.88(dd, 1H, CH), 2.94-2.99(dd, 1H, CH), 3.49-3.57(m, 1H, CH), 3.64-3.71(m, 1H, CH), 6.88-7.18(m, 3H, ArH)。MS: m/z 202 (M+H)。

【0151】

(d) 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニルアミノ)-1-ブタノール

エチルクロロホルメート(3.9ml、40.8ミリモル)をDCM(180ml)中における4-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ブタノール(7.45g、37ミリモル)およびトリエチルアミン(5.94ml、42.6ミリモル)の冷却(-40℃)した攪拌溶液に滴加した。溶液を室温で30分間、室温で一晩攪拌した。物質を1N HClで2回、飽和重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、溶媒を除去して表題化合物(8.85g、88%)を黄色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18-1.23(t, 3H, CH), 1.72-1.98(m, 3H), 2.96-3.00(m, 1H, CH), 3.24-3.29(m, 1H, CH), 3.45-4.04(m, 3H, CH), 4.06-4.14(m, 2H, CH), 4.66(br s, 1H, OHまたはNH), 6.91-

7.37(m, 3H, ArH)。MS: m/z 274 (M+H)。

【 0 1 5 2 】

(e) 3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-4-アミノ-1-ブタノール

水素化リチウムアルミニウム (2.46 g、65ミリモル) および乾燥THF (50 ml) の冷却 (-10℃) した攪拌混合物に、THF (40 ml) 中における 3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- (エトキシカルボニルアミノ) -1-ブタノール (8.85 g、32.4ミリモル) の溶液を滴加した。溶液を1.25時間加熱還流し、冷却 (氷浴) し、飽和硫酸ナトリウム溶液 (150 ml) を滴加した。混合物を室温で1時間攪拌し、セライトを通してろ過し、THFで洗浄し、溶媒を真空下で除去した。残留物をDCMに溶解し、水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。クロマトグラフィー (DCM中の2~5%および10%メタノール) により精製して表題化合物 (5.20 g、75%) を薄緑色の油状物として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.85-1.96(m, 2H, CH), 2.45(s, 3H, CH₃), 2.74-2.85(m, 3H, CH), 3.37(br s, 2H, NH, OH), 3.50-3.58(m, 1H, CH), 3.66-3.73(m, 1H, CH), 6.87-7.35(m, 3H, ArH)。MS: m/z 216 (M+H)。

【 0 1 5 3 】

(f) N- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4-ヒドロキシブチル] -N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド

DCM (30 ml) および1N NaOH (4.53 ml) 中における 3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-4-アミノ-1-ブタノール (0.781 g、3.63ミリモル) の冷却 (0℃) した攪拌混合物に、DCM (12 ml) 中における 3-ニトロ-1-ナフトイルクロライド (実施例3) (0.855 g、3.63ミリモル) の溶液を滴加した。混合物を0℃で2.5時間攪拌し、水を加え、混合物をDCMで抽出した。合一した有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (Et₂O中の0%、50%、100% EtOAc) により精製して表題化合物 (1.25 g、83%) を薄黄色の固体として得た。MS: m/z 415 (M+H)。

【 0 1 5 4 】

(g) N- [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフトミド

DCM (1 0 ml) 中における塩化オキサリル (0. 3 9 ml、 4. 5 2 ミリモル) の冷却 (- 7 8 °C) した攪拌溶液に、DCM (5 ml) 中のDMSO (0. 6 4 ml、 9. 0 5 ミリモル) を加えた。溶液を - 7 8 °C で 5 分間攪拌し、DCM (6 ml) およびDMSO (3. 4 ml) 中におけるN- [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフトミド (1. 2 5 g、 3. 0 2 ミリモル) の溶液を滴加した。溶液を - 7 8 °C で 1 5 分間攪拌し、トリエチルアミン (2. 5 2 ml、 1 8. 1 ミリモル) を加えた。攪拌を - 7 8 °C で 3 0 分間、次に室温で 2 時間続けた。DCM (7 5 ml) および 1 N HCl (7 5 ml) を加え、層を分離し、有機層を乾燥 (Mg SO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM 中の 5 0 % Et₂O (v / v)) により精製して所望の化合物 (1. 1 5 g、 9 3 %) を薄黄色の固体として得た。MS: m/z 413 (M+H)。

【 0 1 5 5 】

実施例 1 4

N- [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [(S) - 2 - メチルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフトミドクエン酸塩水和物 (1 : 1 : 0. 7 5)

DCM (2 ml) 中における 3 - ニトロ - 1 - ナフトエ酸 (Kice, JL; Lotey H; J. Org. Chem., 54, 3596 (1989 年)) (0. 3 6 g、 1. 6 6 ミリモル) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (0. 2 6 g、 2. 0 6 ミリモル) をシリンジにより滴加した。DMF (5 μl) を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。DCM を真空下で除去し、トルエン (2 ml) を加え、また真空下で除去した。残留物を高真空下で 2 時間乾燥し、さらに精製することなく使用した。標準アシル化条件を使用して 3 - ニトロ - 1 - ナフトイルクロライドを N- [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [(S) - 2 - メチルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチルアミンと反応させ、クエン酸塩に変換した

。MS: 652 (M+H)。

元素分析値 ($C_{34}H_{35}Cl_2N_3O_4S \cdot 0.75 H_2O$ として):

計算値: C% 56.87 H% 5.13 N% 4.97

実測値: C% 56.01 H% 5.17 N% 4.80

表題化合物をさらにクエン酸塩水和物エテラート (1.0 : 1.0 : 0.5 : 0.15) に変換した。

【0156】

実施例 15

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-6-ニトロ-1-ナフトミドクエン酸塩

塩化チオニル (2 ml) 中における6-ニトロ-1-ナフトエ酸 (0.2 g、0.922ミリモル) (Dewar, MJSおよびGrisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 84, 3541 (1962年)) の溶液を3時間加熱還流した。溶液を真空下で濃縮し、次に残留する溶媒をトルエンと一緒に2回共蒸発させて酸塩化物 (0.217 g、定量) をオフホワイト色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。標準アシル化条件を使用して6-ニトロ-1-ナフトイルクロライドをN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミンと反応させ、クエン酸塩に変換し、ろ過により Et_2O から単離した。MS: m/z 652 (M+H)。

元素分析値 ($C_{34}H_{35}Cl_2N_3O_4S \cdot H_2O$ として):

計算値: C% 55.68 H% 5.26 N% 4.87

実測値: C% 55.78 H% 5.20 N% 4.75

【0157】

実施例 16

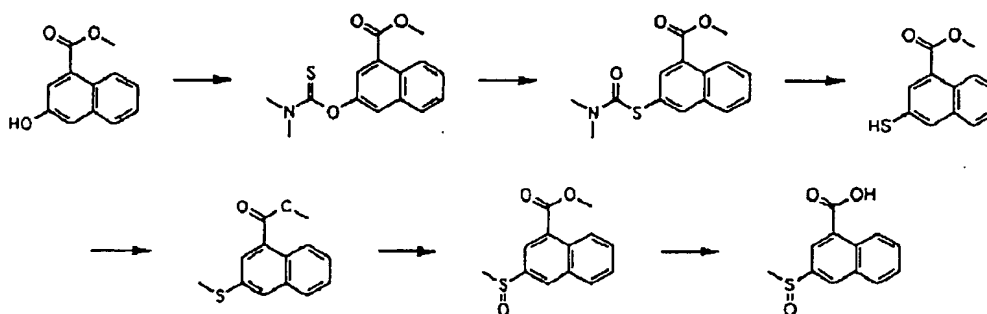
N-[2-(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-メチルスルホニル-1-ナフトミド

標準アシル化条件を使用して0.450 gのN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニルピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン(実施例1、工程(b))を0.234 gの3-メチルスルフィニル-1-ナフトイルクロライドと反応させ、得られた生成物を塩酸塩に変換した。必要な酸塩化物は塩化オキサリルを使用して相当する酸から製造し、これらの条件下でスルホキシドを酸化してスルホンにした。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.9(m, 2H), 2.75(s, 3H), 3.2(m, 3H), 3.4(s, 3H), 7.0-8.0(m, 1H), 8.3(m, 1H), 8.6(s, 1H); MS: m/z 685 (M+H); mp 175-180℃。

【0158】

必要な3-メチルスルフィニル-1-ナフトエ酸は次のようにして製造した。

【化19】



【0159】

(a) メチル3-N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ-1-ナフトエート

DMF(100ml)中における3-ヒドロキシ-1-ナフトエートの溶液を1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(2.24g)およびN,N-ジメチルチオカルバモイルクロライド(2.48g)で処理した。周囲温度で16時間攪拌した後、混合物を氷冷水(200ml)に注ぎ、4時間攪拌し、ろ過して固体を集め、それを水で洗浄し、乾燥して表題物質を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.4(s, 3H), 3.5(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.6(m, 2H), 7.7(d, J=5, 1H), 7.8(m, 1H), 8.0(d, J=5, 1H), 9.0(d, J=15, 1H)。MS: m/z 258 (M-OCH₃)。

【0160】

(b) メチル3-(N,N-ジメチルカルバモイルチオ)-1-ナフトエート

N,N-ジメチルアニリン (30 ml) 中におけるメチル3-N,N-ジメチルチオカルバモイルオキシ)-1-ナフトエートの溶液を20時間加熱還流し、冷却し、氷を含む濃塩酸に注いだ。固体沈殿物をろ過により集め、水で洗浄し、乾燥して表題物質を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.0(s, 3H), 3.2(s, 3H), 4.0(s, 3H), 7.6(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.8(d, J=10, 1H), 8.2(s, 1H), 8.3(d, J=2, 1H), 9.0(d, J=10, 1H); MS: m/z 258 (M-OMe)。

【0161】

(c) 3-チオ-1-ナフトエ酸

メタノール中における0.91 gのメチル3-N,N-ジメチルカルバモイルチオ-1-ナフトエートの溶液を1.3 gの水酸化カリウムで処理し、反応混合物を1時間加熱還流した。混合物を濃縮し、水に溶解し、 Et_2O で抽出した。水層を塩酸で酸性にし、得られた沈殿物をろ過し、乾燥して0.56 gの表題生成物を得た。

【0162】

(d) メチル3-チオメチルー1-ナフトエート

DMF中における3-チオ-1-ナフトエ酸の溶液を1.36 gの炭酸カリウム、次に0.62 mlの沃化メチルで処理し、4時間80℃に加熱した。混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。9:1のヘキサン: EtOAc で溶離して0.545 gの表題生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.6(s, 3H), 4.0(s, 3H), 7.5(m, 2H), 7.8(m, 2H), 8.1(s, 1H), 8.8(m, 1H); MS: m/z 233。

【0163】

(e) メチル3-メチルスルフィニルー1-ナフトエート

THF中におけるメチル3-チオメチルー1-ナフトエートの溶液を10 mlの水に溶解した過沃素酸ナトリウムで処理した。1時間攪拌した後、混合物を濃縮し、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で濃縮して表題生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.9(s, 3H), 4.0(s, 3H), 7.7(m, 2H), 8.0(d, J=15, 1H), 8.3(d, J=5, 1H), 8.4(s, 1H), 9.0(d, J=15, 1H); MS: m/z 249 (M+H)。

【0164】

(f) 3-メチルスルフィニル-1-ナフトエ酸

メタノール (10 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) 中における物質の溶液を 1 時間加熱還流することによりメチル 3-メチルスルフィニル-1-ナフトエートを所望の物質に変換した。反応混合物を 5 % HCl で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.15 (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); MS: m/z 235 (M+H)。

【0165】

実施例 17

N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[4-[(S)-2-(メチルスルフィニル)-フェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (0.255 g, 0.65 ミリモル) を 4-[(S)-2-メチルスルフィニル-フェニル]-ピペリジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; V eale, CA., WO 9516682) (0.155 g, 0.65 ミリモル) と反応させ、クエン酸塩 (白色の固体, 0.25 g, 64 %) に変換した。MS: m/z 600 (M+H)。

元素分析値 (C₃₅H₃₅F₂N₃O₂S · 1.0 C₆H₈O₇ · 1.5 H₂O として):

計算値: C % 60.13 H % 5.66 N % 5.13

実測値: C % 60.16 H % 5.60 N % 5.05

【0166】

必要な N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドは次のようにして製造した。

(a) N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタレンカルボキサミド

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-4-アミノ-1-ブタノール (実施例 13、工程 (e)) (0.48 g, 2.23 ミリモル)、14 ml の DCM

および10%NaOH水溶液(2.80ml)の冷却(0℃)した攪拌混合物に、カニューレを通して10mlのDCM中における3-シアノ-1-ナフトイルクロライドの溶液を加え、周囲温度まで加温しながら混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水およびDCMの混合物に注ぎ、有機層を集め、2回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)した。生成物をクロマトグラフィー(ヘキサン中の30%エーテルおよびヘキサン中50%のエーテル)により精製して表題化合物を白色の固体(0.65g、74%)として得た。MS: m/z 395 (M+H); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.93-2.06(m, 1H), 2.61(s, 3H), 3.17-3.74(m, 6H), 7.17-7.90(m, 8H), 8.21(s, 1H)。

【0167】

(b) N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

塩化オキサリル(0.22ml、2.47ミリモル)およびDCM(8.0ml)の冷却(-78℃)した攪拌溶液にカニューレを通してDMSO(0.35ml、4.93ミリモル)およびDCM(5ml)の溶液を加え、混合物を5分間攪拌した。N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタレンカルボキサミド(0.65g、1.65ミリモル)、DCM(8.0ml)およびDMSO(1.9ml)の溶液をカニューレを通してゆっくりと、そして15分後にトリエチルアミン(1.38ml、9.87ミリモル)を加えた。さらに15分後、氷浴を取り除き、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。クロマトグラフィー(1:1のヘキサン/エーテル)により精製して所望の化合物を白色の固体(0.516g、80%)として得た。MS: m/z 393 (M+H); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.68(s, 3H), 2.95(t, 2H), 3.24-3.31(d, 1H), 3.60-3.83(m, 2H), 7.22-7.91(m, 8H), 8.22(s, 1H), 9.80(s, 1H)。

【0168】

実施例18

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4-(2-メチルスルホニルフェニル)ピ

ペリジン (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CA; Veale, CA. W 0 9516682) をN- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させた。生成物をクエン酸塩に変換した。MS: m/z 648 (M+H)。

元素分析値 ($C_{35}H_{35}Cl_2N_3O_3S \cdot C_6H_8O_7$ として):

計算値: C % 58.57 H % 5.15 N % 5.00

実測値: C % 58.92 H % 5.31 N % 5.01

【0169】

実施例19

N- [(S) -2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- [4- [2-オキソエチルフェニル] -1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

4- (2-オキソエチルフェニル) -ピペリジン-N-Boc-アミンの溶液をDCM (3ml) およびトリフルオロ酢酸 (1ml) の溶液中で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残留する溶媒をメタノールから2回共蒸発させ、高真空下で乾燥してN-脱保護4- (2-アセチルフェニル) ピペリジンを得た。標準還元的アミノ化条件を使用して4- (2-アセチルフェニル) ピペリジンをN- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS: m/z 612 (M+H)。

【0170】

4- (2-オキソエチルフェニル) -ピペリジン-N-Boc-アミンは次のようにして製造した。

(a) 4- (2-オキソエチルフェニル) -1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-N-Boc-アミン

Laborde, E; Kiely, JS; Lesheski, LE; Schroeder, MC; J. Het. Chem.; 28, 191 (1991年) に記載の方法に基づいて、4- (トリブチルスズ) -1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-N-Boc-アミン (2.0 g、4.04ミリモル)、2'-ブロモアセトフェノン (653 μ l、4.85ミリモル) およびテトラキ

ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(480mg)の溶液をトルエン(35ml)中、100℃で撹拌した。3時間後、2回目のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(450mg)を加えた。全部で7時間後、反応混合物を冷却し、撹拌を一晩続けた。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー(ヘキサン中の10~30%EtOAc)により部分的に精製した(774mg、2.57ミリモル、64%)。スズを含有する微量の不純物を除去するために、物質をさらに分取用HPLC(C18、0.1%TFAを含む10~100%CH₃CN水溶液)により精製した。MS: m/z 324 (M+Na)。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.56(d, J=7.5, 1H), 7.45(t, J=7.5, 1H), 7.35(t, J=7.5, 1H), 7.22(t, J=7.5, 1H), 5.54(br s, 1H), 4.02(d, J=2.7, 2H), 3.66(t, J=5.7, 2H), 2.48(s, 3H), 2.40(br s, 2H), 1.50(s, 9H)。

【0171】

(b) 4-(2-オキソエチルフェニル)-ピペリジン-N-Boc-アミン

4-(2-アセチルフェニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-N-Boc-アミン(475mg、1.57ミリモル)および10%Pd/C(150mg)の混合物を水素(1気圧)下、メタノール(30ml)中で16時間撹拌し、セライトを通してろ過し、DCMで洗浄し、濃縮して生成物を黄色の油状物(397mg、1.31ミリモル、83%)として得た。MS: m/z 204 (M-Boc)。

【0172】

実施例20

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メトキシカルボニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアロナフタミドクエン酸塩

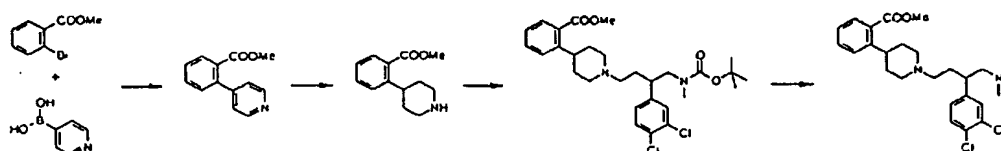
N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メトキシカルボニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン塩酸塩(0.155g)をDCM(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.061g)、次に3-シアノ-1-ナフトイルクロライド(0.069g)を加えた。混合物を一晩撹拌し、飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤としてDCM:メタノール(30

: 1) を使用するクロマトグラフィーにより精製して遊離塩基 (0.170 g) を得、それをクエン酸塩に変換した。MS: m/z 658 (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) δ 8.80-6.70 (m, 13H), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.55 (m, 3H, N-CH_3).

【0173】

必要なアミンは次のようにして製造した。

【化20】



【0174】

(a) 4-(2-メトキシカルボニルフェニル)ピリジン塩酸塩

2-ブロモ安息香酸メチル (1.400 g) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.225 g) を窒素下、乾燥 1,2-ジメトキシエタン (50 ml) 中で混合した。混合物を 20 分間攪拌し、ピリジン-4-ボロン酸 (0.800 g) (Lamothe, M; Pauwels, PJ; Belliard, K; Schambel, P; および Halazy, S; J. Med. Chem., 40, 3542 (1997年) に記載の方法に従って製造した)、その直後に水 (15 ml) 中における炭酸ナトリウム (1.610 g) の溶液を加えた。混合物を 5 時間加熱還流し、次に EtOAc で抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させ、残留物を溶離剤として DCM : メタノール (20 : 1) を使用するクロマトグラフィーにより精製してピリジン遊離塩基を得た。遊離塩基を DCM に溶解し、過剰のエーテル性塩化水素で処理して表題化合物 (0.900 g) を白色の固体として得た。MS: m/z 214 (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (d, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

【0175】

(b) 4-(2-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン塩酸塩

4-(2-メトキシカルボニルフェニル)ピリジン塩酸塩 (0.595 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、二酸化白金 (0.240 g) を加え、混合物を水素下 (50 psi) で 3 時間振盪した。溶液をろ過し、4 M HCl で酸性にし、蒸発さ

せてピペリジン塩酸塩 (0.243 g) を白色の固体として得た。MS: m/z 220 ($M+H$)。

【0176】

(c) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メトキシカルボニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-N-Boc-アミン

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-N-Boc-アミン (0.261 g) (Miller, SC; WO 9505377) をメタノール (30 ml) 中における4-(2-メトキシカルボニルフェニル) ピペリジン塩酸塩 (0.600 g) およびトリエチルアミン (0.282 g) の溶液に加えた。混合物を5分間攪拌し、次にシアノホウ水素化ナトリウム (0.250 g) のメタノール (3 ml) 溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。メタノールを蒸発させ、残留物をEtOAc (20 ml) および水性重炭酸ナトリウム (10 ml) に分配した。有機相を乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤としてEtOAcを使用するクロマトグラフィーにより精製して所望の化合物 (0.600 g) を得た。MS: m/z 549 ($M+H$)。 1H -NMR($CDCl_3$) δ 7.81-7.05(m, 7H), 3.88(s, 3H), 3.60-1.85(m, 19H), 1.41(s, 9H)。

【0177】

(d) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メトキシカルボニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミン塩酸塩

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-カルボキシメチルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-N-Boc-アミン (0.085 g) をEtOAc (5 ml) に溶解し、0℃まで冷却し、塩化水素を溶液中で5分間泡立たせた。溶液をさらに5分間攪拌し、蒸発させ、次の反応に直接使用した。

【0178】

実施例21

N-[2-(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルス

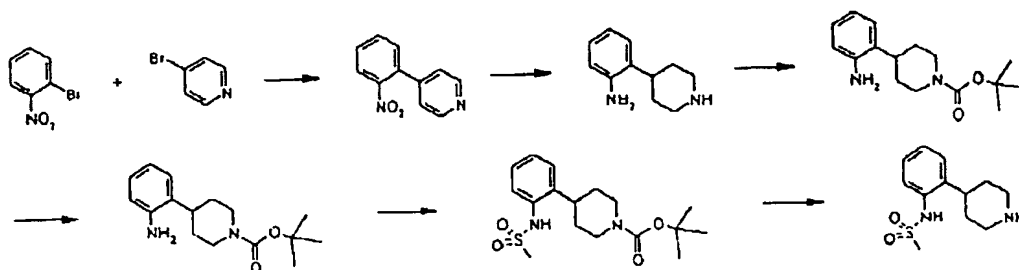
ルホニルアミノフェニル] - 1 - ピペリジニル] プチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフタミドクエン酸塩

実施例 20、工程 c に記載の方法を使用して 4 - (2 - メチルスルホニルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩 (0.076 g) を N - [2 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソ - プチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフトレンカルボキサミド (0.123 g) と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換して表題化合物 (0.122 g) を白色の固体として得た。MS: m/z 663 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.14 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95-6.90 (m, 10H), 3.17 (s, 3H, S, CH₃), 2.97 (s, 3H, N-CH₃)。

【0179】

必要なアミンは次のようにして製造した。

【化21】



【0180】

(a) 4 - (2 - アミノフェニル) ピペリジン

2 - ニトロプロモベンゼンおよび 4 - プロモピリジンのウルマンカップリング反応後 (Shimizu, N.; Kitamura, T.; Watanabe, K.; Yamaguchi, T.; Shigyo, H.; Ohia, T.; Tetrahedron Lett. 34, 3421 (1993年))、実施例 20 工程 (b) に記載の一般法を使用して表題化合物を 4 - (2 - ニトロフェニル) ピリジンの水素化により製造した。MS: m/z 177 (M+H)。

【0181】

(b) 4 - (2 - アミノフェニル) - N - Boc - ピペリジン

水 (200 ml) 中における 4 - (2 - アミノフェニル) ピペリジン (4.04 g) の溶液を炭酸カリウムの添加により pH 9 に調整し、氷水浴で冷却した。1, 4 - ジオキササン (80 ml) 中における重炭酸ジ - t - プチル (5.20 g) の溶

液を滴加した。攪拌混合物を3時間にわたって室温まで徐々に加温した。必要に応じて炭酸カリウムをさらに加えてpH9を維持した。反応混合物をEt₂Oで抽出した。

【0182】

有機抽出物を乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤として3:1のヘキサン:EtOAcを使用するクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(3.26g)を得た。MS: m/z 177 (M-Boc), 299 (M+Na)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 6.87(m, 2H), 6.65(d, 1H), 6.52(m, 1H), 4.91(s, 2H, NH₂), 4.04(m, 2H), 2.76(m, 3H), 1.70(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.34(m, 2H)。

【0183】

(c) 4-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン
メタンスルホニルクロライド(0.035g)をDCM(3ml)中における4-(2-アミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.070g)およびピリジン(0.027g)の溶液に加え、一晩攪拌した。反応混合物を水性重炭酸ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物(0.093g)を無色の油状物として得た。MS: m/z 255 (M-Boc), 377 (M+Na)。

【0184】

(d) 4-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)ピペリジン塩酸塩
4-(2-メチルスルホンアミドフェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.093g)の溶液をEtOAc(5ml)に溶解し、氷水浴で冷却した。塩化水素を溶液中で5分間泡立たせ、攪拌をさらに5分間続け、蒸発させて所望の化合物(0.076g)を白色の固体として得た。MS: m/z 255 (M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.30(m, 4H), 3.29(m, 5H), 2.99(s, 3H, S-CH₃), 1.82(m, 4H)。

【0185】

実施例22

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-[2-アセトアミドフェニル]-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20工程cに記載の方法を使用して4-(2-アセトアミドフェニル)-ピペリジン塩酸塩(0.070g)をN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.130g)と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換して表題化合物(0.102g)を白色の固体として得た。MS: m/z 627 (M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.0(m, 1H), 8.6(m, 1H), 8.1(m, 1H), 7.90-6.80(m, 10H), 2.60(s, 3H, N-CH₃), 2.04(s, 3H, CO-CH₃)。

【0186】

必要なアミンは次のようにして製造した。

(a) 4-(2-アセトアミドフェニル)-N-Boc-ピペリジン

塩化アセチル(0.060g)をDCM(2ml)中における4-(2-アミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.070g)(実施例21工程(b))およびトリエチルアミン(0.090g)の溶液に加え、一晚撹拌した。反応混合物をEt₂Oで希釈し、水性重炭酸ナトリウムおよび1N HClで連続して抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物(0.070g)を無色の油状物として得た。MS: m/z 341 (M+Na)。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.26(m, 4H), 7.69(br, 1H), 4.15(m, 2H), 2.67(m, 3H), 2.23(s, 3H), 1.75(m, 4H), 1.48(s, 9H)。

【0187】

(b) 4-(2-アセトアミドフェニル)ピペリジン塩酸塩

4-(2-アセトアミドフェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.070g)を実施例21工程(d)に記載の方法により脱保護して所望の化合物(0.057g)を得た。MS: m/z 627 (M+H); ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.47(s, 1H), 8.80(br, 2H), 7.22(m, 4H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 3H), 2.07(s, 3H), 1.82(m, 4H)。

【0188】

実施例23

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-[2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル]-1-ピペリジニル)-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20工程cに記載の方法を使用して4-[2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル]ピペリジン塩酸塩(0.073g)をN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.116g)と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換して表題化合物(0.081g)を白色の固体として得た。MS: m/z 667 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.51(br, 1H), 8.63(br, 1H), 8.09(m, 1H), 7.9-7.0(m, 1OH), 2.61(m, 3H, N-CH₃)。

【0189】

必要な4-[2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル]ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) 4-(2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル)-N-Boc-ピペリジン

無水コハク酸(0.032g)および4-(2-アミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.070g)(実施例21、工程(b))を触媒量のトリエチルアミンを含有するm-キシレン中で混合し、一晩加熱還流した。反応混合物を水性重炭酸ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物(0.080g)を白色の固体として得た。MS: m/z 259 (M-Boc)。

【0190】

(b) 4-(2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル)ピペリジン

実施例21工程(d)に記載の方法を使用して4-(2-(1-ピロリジン-2,5-ジオン)フェニル)-N-Boc-ピペリジン(0.080g)を脱保護して所望の化合物(0.061g)を白色の固体として得た。MS m/z 259 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.50(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.14(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.83(m, 6H), 1.85(m, 3H), 1.68(m, 2H)。

【0191】

実施例24

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-[2-{3-メチルウレイド}フェニル]-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチル-3-シ

アノー１－ナフタミドクエン酸塩

実施例 20 工程 c に記載の方法を使用して 4- [2- {3-メチルウレイド} フェニル] ピペリジン塩酸塩 (0.052 g) を N- [2- (S)- (3,4-ジクロロフェニル) -4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (0.100 g) と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換して表題化合物 (0.125 g) を白色の固体として得た。MS m/z 642 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.63 (br, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95-6.90 (m, 11H), 6.19 (br, 1H), 2.65 (m, 3H)。

【0192】

必要なアミンは次のようにして製造した。

(a) 4- [2- (3-メチルウレイド) フェニル] -N-Boc-ピペリジン
トリホスゲン (0.062 g) を DCM (5 ml) 中における 4- (2-アミノフェニル) -N-Boc-ピペリジン (0.055 g) (実施例 21 工程 (b)) の溶液に加えた。トリエチルアミン (0.025 g) を激しく攪拌しながら素早く加えた。15 分後、THF (2 ml) 中の 2 M メチルアミンを加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl で希釈し、DCM で抽出した。

有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.076 g) を無色の油状物として得た。MS m/z 234 (M-Boc); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.28 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.81 (d, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.48 (と, 9H)。

(b) 4- [2- (3-メチルウレイド) フェニル] ピペリジン塩酸塩

4- [3-メチルウレイドフェニル] -N-Boc-ピペリジン (0.074 g) を実施例 21 工程 (d) に記載の方法を使用して脱保護して所望の化合物 (0.052 g) をロウ状固体として得た。MS m/z 234 (M+H)。

【0193】

実施例 25

N- [2- (S)- (3,4-ジクロロフェニル) -4- (4- [2- {3-ジメチルウレイド} フェニル] -1-ピペリジニル) ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

工程 (a) でジメチルアミンをメチルアミンの代わりに使用して実施例 2 4 に記載の方法に従って本化合物を製造した。MS: m/z 656 (M+H)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.63(br, 1H), 8.08(m, 1H), 7.95-6.90(m, 11H), 2.91(s, 6H), 2.60(s, 3H)。

【0194】

実施例 2 6

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-[2-ジメチルアミノフェニル]-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例 2 0 工程 c に記載の方法を使用して 4-(2-ジメチルアミノフェニル)ピペリジン二塩酸塩 (0.063 g) を N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (0.100 g) と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換して表題化合物 (0.105 g) を白色の固体として得た。MS: m/z 613 (M+H)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.63(s, 1H), 8.06(m, 1H), 7.95-7.0(m, 11H), 2.59(s, 6H), 2.55(m, 3H)。

必要なアミンは次のようにして製造した。

【0195】

(a) 4-(2-ジメチルアミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン

ホルムアルデヒド (37 重量%水溶液、0.50 ml) をメタノール (2 ml) 中における 4-(2-アミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン (0.065 g) (実施例 2 1 工程 (b)) および酢酸 (10 μ l) の溶液に加えた。混合物を 5 分間攪拌した。メタノール (2 ml) 中におけるシアノホウ水素化ナトリウム (0.100 g) の溶液を加え、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液と混合し、 Et_2O で抽出した。

有機抽出物を乾燥し、濃縮して表題化合物 (0.071 g) をロウ状固体として得た。MS m/z 305 (M+H)。

(b) 4-(2-ジメチルアミノフェニル)ピペリジン二塩酸塩

4-(2-ジメチルアミノフェニル)-N-Boc-ピペリジン (0.070 g) を実施例 2 1 工程 (d) に記載の方法を使用して脱保護して表題化合物 (0

0.63 g) をロウ状固体として得た。MS m/z 205 ($M+H$)。

【0196】

実施例 27

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4-[2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル]ピペリジンと反応させ、クエン酸塩に変換した。 1H NMR($DMSO-d_6$) δ 8.62(d, 1H), 8.08(br m, 1H), 7.92(m, 1H), 7.65-6.41(m, 10H), 4.54(m, 1H), 4.11-1.60(18H); MS: m/z 686 ($M+H$)。

【0197】

必要な4-[2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル]ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) N-フェニルメトキシカルボニル-4-[2-チオフェニル]ピペリジン

Young, RN; Gauthier, JY; Coombs, WのTetrahedron Lett., 25, 1753(1984年)に記載の方法に基づいて、無水トリフルオロ酢酸(50 ml)中におけるN-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-メチルスルフィニルフェニル)-ピペリジン(2.80ミリモル)の溶液を40℃で1時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をメタノール:トリエチルアミンの1:1混合物(50 ml)と一緒に15分間攪拌した。混合物を再び濃縮し、クロマトグラフィー(ヘキサン中の15% EtOAc)により精製して生成物を白色の沈殿物(76%)として得た。 1H NMR($DMSO-d_6$) δ 7.39(m, 4H), 7.20(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.10(m, 3H), 5.29(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.10(br d, 2H), 2.89(m, 3H), 1.77(br d, 2H), 1.57(m, 2H); MS: m/z 326 ($M-H$)。

【0198】

(b) N-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-トリフルオロメチルチオフェニル)ピペリジン

Koshechko, VG; Kiprianova, LA; Fileleeva, LIのTetrahedron Lett, 33 667 7(1992年)に記載の方法に基づいて、窒素下でジャケット付き滴下ロートおよびドライアイス冷却器を取り付けた三つ口フラスコにDMF (9.5 ml) およびトリエチルアミン (0.5 ml) を入れた。溶液を室温で攪拌し、窒素流で20分間パージした。沃化トリフルオロメチル (0.6 ml) を滴下ロート中で凝縮させ、N-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-チオフェニル) ピペリジン (780 mg) を攪拌DMF溶液に加え、次に二塩化メチルピオロゲン (viologen) 水和物 (43 mg) を加えた。攪拌を5分間続け、沃化トリフルオロメチルを急いで暗青色の溶液に加え、混合物を1時間攪拌した。次に、混合物を氷水に注ぎ、完全に泡立ちが止むまで (20分) 攪拌した。混合物をEt₂Oで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、クロマトグラフィー (ヘキサン中の25% EtOAc) により精製して生成物 (650 mg, 70%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.16 (br d, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (br s, 2H), 1.53 (m, 4H); MS: m/z 396 (M+H)。

【0199】

(c) N-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル) ピペリジン

0℃でDCM (20 ml) 中におけるN-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-トリフルオロメチルチオフェニル) ピペリジン (650 mg) の溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.57 g) を少しずつ加えた。氷浴を取り外し、攪拌を一晚続けた。白色のスラリーを飽和NaHCO₃ (10 ml) および水で希釈し、DCMで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、クロマトグラフィー (ヘキサン中の25% EtOAc) により精製して生成物を白色の固体 (500 mg, 74%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.12 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.37 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 1.79 (m, 4H); MS: m/z 412 (M+H)。

【0200】

(d) 4-(2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル) ピペリジン

N-フェニルメトキシカルボニル-4-[2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル]-ピペリジン (230mg) の溶液をトリフルオロ酢酸 (5ml) に溶解し、混合物を80℃で10分間加熱還流した。混合物を濃縮し、2N NaOH (5ml) を加えて中和し、クロロホルムで抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、クロマトグラフィー (1% NH₄OHを含むDCM中の15%メタノール) により精製して生成物 (100mg, 65%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); MS: m/z 278 (M+H)。

【0201】

実施例28

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-トリフルオロメチルチオフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

酢酸の代わりにNaOAc (2.0当量) を加えることを除いて標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4-(2-トリフルオロメチルチオフェニル)-ピペリジンと反応させた。生成物をクエン酸塩に変換した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.62 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.75 (m, 5H), 7.53-6.44 (br m, 6H), 4.49 (m, 1H), 3.45-0.85 (18H); MS m/z 670 (M+H)。

【00202】

必要な4-(2-トリフルオロメチルチオフェニル)ピペリジンは次のようにして製造した。

4-(2-トリフルオロメチルチオフェニル)ピペリジン

トリフルオロ酢酸中におけるN-フェニルメトキシカルボニル-4-[2-トリフルオロメチルチオフェニル]ピペリジンの溶液を (80℃で) 10分間加熱還流することによりCbz-脱保護した。混合物を濃縮して生成物を油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (br d, 2H), 2.57 (m, 3H), 1.56 (m, 4H); MS: m/z 262 (M+H)。

【0203】

実施例29

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-エチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4-[2-エチルスルフィニルフェニル]ピペリジンと反応させ、クエン酸塩に変換した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.62(d, 1H), 8.08(m, 1H), 7.73(m, 5H), 7.53-6.43(m, 6H), 4.54(m, 1H), 3.34-1.78(21H), 1.08(t, 3H); MS: m/z 646 (M+H)

必要な4-[2-エチルスルフィニル]ピペリジンは次のようにして製造した

【0204】

(a) N-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-エチルチオフェニル)ピペリジン

ヨードエタン(0.24ml)をDMF(10ml)中におけるN-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-チオフェニル)ピペリジン(実施例27)(1.0g)およびK₂CO₃(0.42g)の混合物に加えた。2時間後、溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブライン(3×)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(溶離剤として10% EtOAc/ヘキサン)により精製して生成物を油状物(1.04g、95%)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.37(m, 5H), 7.19(m, 4H), 5.09(s, 2H), 4.13(br d, 2H), 3.16(m, 1H), 3.02(m, 4H), 1.70(br d, 2H), 1.54(m, 2H), 1.24(t, 3H); MS: m/z 356 (M+H)。

【0205】

(b) N-フェニルメトキシカルボニル-4-(2-エチルスルフィニルフェニル)ピペリジン

THF:メタノールの1:1混合物(30ml)中におけるN-フェニルメトキシ

シカルボニル-4-(2-エチルチオフェニル) ピペリジン (1.04 g) の溶液に過炭酸ナトリウム (1.88 g) を加え、混合物を一晩攪拌した。白色のスラリーを NaHCO_3 および水で希釈した。混合物を DCM で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離剤としてヘキサン中の 25% EtOAc) により精製して生成物 (1.0 g, 92%) を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.11 (br d, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.11 (t, 3H); MS: m/z 372 (M+H)。

【0206】

(c) 4-[2-エチルスルフィニルフェニル] ピペリジン

N-フェニルメトキシカルボニル-4-[2-エチルスルフィニルフェニル] ピペリジンを 4-[2-トリフルオロメチルスルフィニルフェニル]-ピペリジン (実施例 27、工程(d)) の脱保護について記載した方法に従って脱保護した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.10 (t, 3H); MS: m/z 238 (M+H)。

【0207】

実施例 30

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(1-メチル)エチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

ヨードエタンの代わりに 2-ヨードプロパンを使用することを除いて N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-エチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (実施例 29) について記載した手順を使用して N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(1-メチル)エチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを製造した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.69 (m, 5H), 7.45-6.43 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.67-1.71 (19H), 1.19 (d, 3H), 0.

94(d, 3H); MS: m/z 660 (M+H)。

【0208】

実施例31

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(N-メチル-N-メトキシアミノカルボニル)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4-(2-N-メチル-N-メトキシカルボキサミドフェニル)ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 657 (M+H)。

必要な4-(2-N-メチル-N-メトキシカルボキサミドフェニル)ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) 2-(N-メチル-N-メトキシカルボキサミド)フェニルピペリジントリフルオロ酢酸塩

4-(2-カルボキシフェニル)-1-N-Boc-ピペリジン(実施例20、工程(b)から得られた物質を使用してアミン-保護およびLiOHが関与するメチルエステルのケン化により製造した)(176mg)、塩化オキサリル(76μl)、炭酸カリウム(10mg)およびDMF(10μl)の混合物をDCM(5ml)中で2時間攪拌した。混合物を濃縮して酸塩化物を得、それを精製することなく使用した。DCM(10ml)中における酸塩化物の溶液にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(62mg)およびトリエチルアミン(176μl)を加えた。混合物を2時間攪拌し、DCM(50ml)で希釈し、1N HClおよび飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮して2-(N-メチル-N-メトキシカルボキサミド)フェニル-1-N-Boc-ピペリジンを透明な油状物(205mg)として得た。物質を5:1のDCM:トリフルオロ酢酸の混合物中で1時間攪拌することによりN-脱保護して生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0209】

実施例32

N- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [4- [2- (N-メチルアミノカルボニル) フェニル] - 1-ピペリジニル] - ブチル] - N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4- (2-N-メチルアミノカルボニルフェニル) ピペリジン (N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにメチルアミン (THF中の2 M溶液) を使用することを除いて実施例31に記載の手順に従って製造した) をN- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 627 (M+H)。

【0210】

実施例33

N- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [4- [2- (N, N-ジメチルアミノカルボニル) フェニル] - 1-ピペリジニル] - ブチル] - N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4- (2-N, N-ジメチルアミノカルボニルフェニル) ピペリジン (N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにジメチルアミン (THF中の2 M溶液) を使用することを除いて実施例31に記載の手順に従って製造した) をN- [2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 641 (M+H)。

【0211】

実施例34

N- [(S) - 2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [4- [2-トリフルオロメチルフェニル] - 1-ピペリジニル] - ブチル] - N-メチル- 3-ニトロナフタミドクエン酸塩

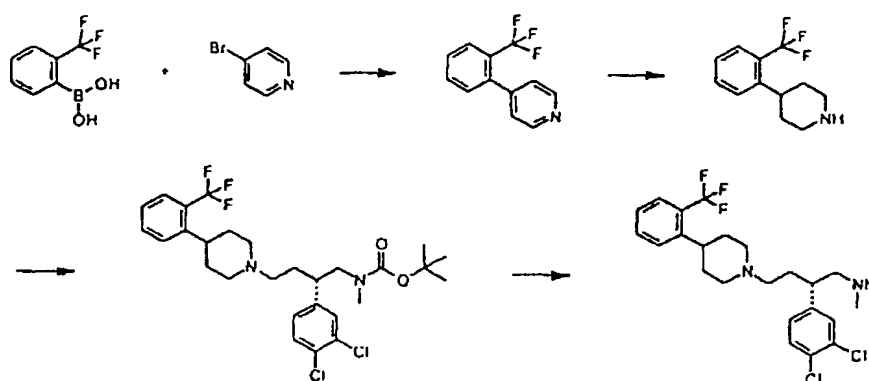
N- [(S) - 2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [4- [2-トリフルオロメチルフェニル] - 1-ピペリジニル] - ブチル] - N-メチルアミン塩酸塩 (0.155 g) をDCM (10 ml) に溶解した。トリエチルアミン (0.061 g)、次に3-ニトロ- 1-ナフトイルクロライド (0.069 g) (3-ニト

ロー１－ナフトエ酸 (Kice, JL, Lotey, HのJ. Org. Chem., 54, 3596(1989年)
) および塩化オキサリルから製造した) を加えた。混合物を一晩攪拌し、飽和重
 炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させた
 。残留物を溶離剤としてDCM:メタノール(30:1)を使用するクロマトグ
 ラフィーにより精製して遊離塩基(0.170g)を得、それをクエン酸塩に変
 換した。MS: m/z 658 (M+H)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.05(m, 1H), 8.40-6.00(m,
 12H), 3.60-0.90(m, 16H), 2.55(m, 3H, N-CH₃)。

【0212】

必要なアミンは次のようにして製造した。

【化22】



(a) 4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン塩酸塩

4-ブロモピリジン塩酸塩(1.94g)およびテトラキス(トリフェニルホ
 スフィン)パラジウム(0) (0.36g)を窒素下、乾燥1,2-ジメトキ
 シエタン(50ml)中で混合した。

混合物を20分間攪拌し、2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(1.9
 4g)、その直後に水(15ml)中における炭酸ナトリウム(2.48g)の溶
 液を加えた。

混合物を5時間加熱還流し、次にEtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥し
 、蒸発させた。残留物を溶離剤としてDCM:メタノール(20:1)を使用す
 るクロマトグラフィーにより精製してピリジン遊離塩基を得た。遊離塩基をDC
 Mに溶解し、過剰のエーテル性塩化水素で処理して表題化合物(1.96g)を

白色の固体として得た。MS: m/z 224 (M+H)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.88(d, 2H), 7.90(m, 3H), 7.76(m, 2H), 7.38(m, 1H)。

【0213】

(b) 4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン塩酸塩

4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン塩酸塩(0.250 g)を酢酸(15 ml)に溶解し、二酸化白金(0.100 g)を加え、混合物を水素(50 psi)下で4時間振とうした。溶液をろ過し、4N HClで酸性にし、蒸発させてピペリジン塩酸塩(0.243 g)を白色の固体として得た。MS: m/z 230 (M+H)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71(m, 2H), 7.57(d, $J=9$, 1H), 7.44(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.10(m, 3H), 2.11(m, 2H), 1.82(m, 2H)。

【0214】

(c) N-[(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [2-トリフルオロメチルフェニル] - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチル-N-Boc-アミン

N-[(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル-N-Boc-アミン(0.261 g) (Miller, SC; WO 9505377) をメタノール(15 ml)中における4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン塩酸塩(0.180 g)およびトリエチルアミン(0.076 g)の溶液に加えた。混合物を5分間攪拌し、シアノホウ水素化ナトリウム(0.060 g)のメタノール(4 ml)溶液を滴加し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。メタノールを蒸発させ、残留物をEtOAc(20 ml)および重炭酸ナトリウム水溶液(10 ml)に分配した。有機相を乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤としてDCM:メタノール(40:1)を使用するクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(0.328 g)を得た。MS: m/z 559 (M+H)。

【0215】

(d) N-[(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [2-トリフルオロメチルフェニル] - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチルアミン塩酸塩

N-[(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [2-トリフ

ルオロメチルフェニル] - 1 - ピペリジニル] プチル] - N - メチル - N - B o c - アミン (0.328 g) を E t O A c (20 ml) に溶解し、0℃まで冷却し、塩化水素を溶液中で10分間泡立たせた。溶液を蒸発させて所望の表題化合物 (0.311 g) を白色の固体として得た。MS: m/z 559 (M+H)。

【0216】

実施例35

N - [2 - (S) - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [2 - (メチルスルホニル) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - ピペリジニル] - プチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフタミド塩酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN - [2 - (S) - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソプチル] - N - メチル - 3 - シアノ - 1 - ナフタミド (0.130 g) を4 - (2 - メチルスルホニル - 4 - メトキシフェニル) ピペリジン (0.082 g) と反応させ、生成物 (0.074 g) を塩酸塩に変換した。MS m/z 678 (M+H)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.57 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95-7.00 (m, 10H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.64-1.65 (m, 19H)。

【0217】

必要な4 - (2 - メチルスルホニル - 4 - メトキシフェニル) ピペリジンは次のようにして製造した。

(a) 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルスルホニルフェニル) - N - C b z - ピペリジン

20 ml の 1 : 1 の T H F : H₂O に溶解した過沃素酸ナトリウム (0.267 g) の攪拌溶液に、4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルチオフェニル) - N - C b z - ピペリジン (0.45 g) [実施例 2 (f)] 、次に 100 μ l の 4 % w / w O s O₄ 溶液を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、20 ml の飽和 N a H C O₃ に注ぎ、D C M (3 × 30 ml) で抽出した。有機抽出物を合一し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、蒸発させ、クロマトグラフィー (4 : 1 の D C M : E t O A c) により処理して 0.319 g の 4 - (4 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - C b z - ピペリジンを油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.12 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.45-4.20 (m, 2H), 3

.85(s, 3H), 3.61(tt, 1H), 3.11(s, 3H), 3.01-2.78(m, 2H), 1.85-1.5(m, 4H)

【0218】

(b) 4-(4-メトキシ-2-メチルスルホニルフェニル)ピペリジン

20mlの1:1のEtOH:H₂O中におけるKOH(1.50g)の溶液に1.23gの4-(4-メトキシ-2-メチルスルホニルフェニル)-N-Cbz-ピペリジンを加えた。得られた混合物をN₂雰囲気下で18時間加熱還流し、蒸発させ、10mlのH₂Oに溶解し、CHCl₃で抽出した。有機抽出物を合一し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(0.5% NH₄OH水溶液を含有する20:1のDCM/メタノール)により精製した。MS m/z 270 (M+H)。

【0219】

実施例36

N-[(S) -2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩水和物(1:1:1.5)

3-シアノ-1-ナフトエ酸(0.1g、0.5ミリモル) [実施例1]、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16g、1.27ミリモル) および乾燥DCM(2.5ml)を含有する攪拌溶液をテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TFFH)(0.16g、0.61ミリモル) および乾燥DCM(1.0ml)の溶液で処理した。10分後、N-[(S) -2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチルアミン(Miller, SC.のW0 9505377)(0.21g、0.51ミリモル) および乾燥DCM(1.0ml)を含有する溶液を加え、溶液を60時間攪拌した。さらにDCMおよび1M酢酸水溶液を加えた。混合した後、層を分離し、有機層を除去し、水性HOAc層を追加のDCM(2×)で抽出した。有機抽出物を合一し、洗浄(飽和NaHCO₃)し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、DCMを真空下で蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(DCM中の0~10%メタノール)により精製し

、クエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離して表題化合物 (210mg)
) を白色の固体として得た。MS: m/z 592 (M+H)。

元素分析値 (C₃₂H₃₅Cl₂N₅O₂ · C₆H₈O₇ · 1.5 H₂Oとして) :

計算値 : C % 56.23 H % 5.71 N % 8.63

実測値 : C % 56.31 H % 5.34 N % 8.34

【0220】

実施例37

N- [(S) - 2 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (2-オキソ-
 1-ピペリジニル) - 1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノー
 1-ナフタミドクエン酸塩水和物 (1 : 1 : 0.75)

標準アシル化条件を使用して3-シアノー1-ナフトイルクロライド (3-シ
 アノー1-ナフトエ酸および塩化オキサリルから製造した) をN- [(S) - 2
 - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (2-オキソ-1-ピペリジニル
) - 1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチルアミン (Miller, SC; WO 9410146
) と反応させた。

生成物の一部をクエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離して表題化
 合物を白色の固体として得た。MS: m/z 591 (M+H)。

元素分析値 (C₃₃H₃₆Cl₂N₄O₂ · C₆H₈O₇ · 0.75 H₂Oとして) :

計算値 : C % 58.76 H % 5.75 N % 7.03

実測値 : C % 58.80 H % 5.63 N % 6.88

【0221】

実施例38

N- [2 (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (テトラヒドロ-
 2-オキソ-1 (2H) -ピリミジニル) - 1-ピペリジニル] -ブチル] -N
 -メチル-4-シアノー1-ナフタレンカルボキサミドクエン酸塩

標準アシル化条件を使用して4-シアノー1-ナフトイルクロライド (4-シ
 アノー1-ナフトエ酸および塩化オキサリルから製造した) を (S) - 2 - (3
 , 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-4 - [(テトラヒドロ-2-オキソ-
 1 (2H) -ピリミジニル) ピペリジニル] ブタンアミン (Miller, SC. のWO 95

05377)と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換した。MS: m/z 592 (M+H)。

必要な4-シアノ-1-ナフトエ酸は次のようにして製造した。

(a) メチル4-ブロモ-1-ナフトエート

DCM (100 ml) 中における4-ブロモ-1-ナフトエ酸 (Fischer, Aらの J. Chem. Soc., 1426(1958年))、塩化オキサリル (2.56 g) およびDMF (5 μ l) の溶液を3時間攪拌し、濃縮し、再びDCM (5 ml) に溶解した。メタノールを加え、攪拌を一晩続けた。

濃縮し、クロマトグラフィー (DCM) により精製して生成物を白色の固体 (4.85 g) として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.83-8.77 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3H); MS m/z 265 (M+H)。

【0222】

(b) 4-シアノ-1-ナフトエ酸

メチル4-ブロモ-1-ナフトエート (0.509 g)、シアン化銅(I) (0.174 g)、1滴のピリジンおよびDMF (5 ml) の溶液を180℃で5時間加熱還流した。温溶液を10 mlの濃 NH_4OH 水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。

有機相を1N HCl (20 ml) およびブライン (40 ml) で連続して洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、濃縮してメチル4-シアノ-1-ナフトエートを無色の油状物 (0.213 g) として得た。MS m/z 196 (M-1)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.74-8.69 (m, 1H), 8.29-8.15 (m, 3H), 7.92-7.83 (m, 2H), 3.99 (s, 3H)。メチルエステル、LiOH \cdot H_2O (1当量)、THF (3 ml)、水 (1 ml) およびメタノール (1 ml) の溶液を室温で一晩攪拌することによりメチルエステルをケン化した。溶液を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、 Et_2O で抽出した。

1N HClを加えて水層をpH2まで酸性にし、 Et_2O で抽出した。有機層を水 (30 ml) およびブライン (40 ml) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮して4-シアノ-1-ナフトエ酸を油状物として得た。

【0223】

実施例39

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-

N-メチル-6-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

乾燥DCM (5ml) 中における6-シアノ-1-ナフトエ酸 (0.2 g, 1.0 mmol) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (0.11 ml, 1.26 mmol) および2滴のDMFを加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、濃縮して酸塩化物の6-シアノ-1-ナフトイルクロライド (0.219 g) をオフホワイト色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。

標準アシル化条件を使用して (S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-4-[(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)ピペリジニル]ブタンアミン (Miller, SC.; WO 9505377) を6-シアノ-1-ナフトイルクロライドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 592 (M+H)。

元素分析値 ($C_{32}H_{35}Cl_2N_5O_2 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 1.0 H_2O$ として) :

計算値 : C % 56.86 H % 5.65 N % 8.72

実測値 : C % 56.81 H % 5.51 N % 8.54

【0224】

実施例40

N-[2-(4-クロロフェニル)-4-[4-[テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. のEP 739891) をN-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド [実施例3] と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 578 (M+H)。

元素分析値 ($C_{31}H_{36}ClN_5O_4 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 0.8 H_2O$ として) :

計算値 : C % 56.64 H % 5.86 N % 8.92

実測値 : C % 56.60 H % 5.74 N % 8.69

【0225】

実施例41

N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[4-[テトラヒドロ-2-

オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル] - 1 - ピペリジニル] - ブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して 4 - (テトラヒドロ - 2 - オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル) ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. の EP 7 39891) を N - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフタミド [実施例 1 3] と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 580 (M+H) ;

元素分析値 ($C_{31}H_{35}F_2N_5O_4 \cdot 1.07 C_6H_8O_7 \cdot 1.06 H_2O$ として) :

計算値 : C % 55.88 H % 5.72 N % 8.71

実測値 : C % 55.94 H % 5.54 N % 8.51

【 0 2 2 6 】

実施例 4 2

N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [テトラヒドロ - 2 - オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル] - 1 - ピペリジニル] - ブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - オキソブチル] - N - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ナフタレンカルボキサミド (0.250 g) を 4 - (テトラヒドロ - 2 - オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル) ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. の EP 739891) (0.102 g) で処理した。遊離塩基 (0.102 g) をクエン酸塩に変換した。MS m/z: 612 (M+H)。

【 0 2 2 7 】

実施例 4 3

N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [テトラヒドロ - 2 - オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル] - 1 - ピペリジニル] - ブチル] - N - メチル - 6 - ニトロ - 1 - ナフタミドクエン酸塩

標準アシル化条件を使用して N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [テトラヒドロ - 2 - オキソー 1 (2 H) - ピリミジニル] - 1 - ピペリジニル] - ブチル] - N - メチルアミン (Miller, SC; WO 9505377) を 6 -

ニトロ-1-ナフトイルクロライド (Dewar, MJSおよびGrisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 84, 3541(1962年))と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 612 (M+H) ;

元素分析値 ($C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_4 \cdot 1.05 C_6H_8O_7 \cdot 0.7 H_2O$ として) :

計算値 : C % 54.18 H % 5.46 N % 8.47

実測値 : C % 54.31 H % 5.53 N % 8.18

【 0 2 2 8 】

実施例 4 4

N- [(S) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (2-オキソ-1-ピペリジニル) - 4 - (N-メチルアミノカルボニル)] - 1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩水和物 (1 : 1 : 0.5)

標準還元的アミノ化条件を使用してN- [2 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを4 - (2-オキソ-1-ピペリジニル) - 4 - (N-メチルアミノカルボニル) ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. のEP 739891)と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換した。MS: m/z 648 (M+H)。

元素分析値 ($C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 0.5 H_2O$ として) :

計算値 : C % 57.95 H % 5.69 N % 8.24

実測値 : C % 57.95 H % 5.63 N % 8.29

また、表題化合物をクエン酸塩一水和物 (1.0 : 1.0 : 1.0) に変換した。

中間体のN- [2 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-オキソブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドを実施例 2 に従って製造した。

【 0 2 2 9 】

実施例 4 5

N- [(S)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)]-1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩水和物

(1 : 1 : 0.7)

標準還元的アミノ化条件を使用して4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, R T; Shenvi, AB. のEP 739891)をN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミド (実施例2)と反応させた。生成物をクエン酸塩に変換した。MS m/z 662 (M+H);

元素分析値 ($C_{36}H_{41}Cl_2N_5O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 0.7 H_2O$ として):

計算値: C% 58.16 H% 5.85 N% 8.07

実測値: C% 58.18 H% 5.74 N% 7.97

【 0 2 3 0 】

実施例 4 6

N-(4-[4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)-1-ピペリジニル]-2-(4-クロロフェニル)-ブチル)-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-(4-[4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)ピペリジン (Miller, SC; WO 9512577)をN-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。¹H NMR(CDCl₃) (アミド回転異性体の存在を示す) δ 8.20(m), 7.92(m), 7.69-7.57(br m), 7.47-7.20(br m), 6.93(d, J=8.4), 6.82(d, J=8.4), 6.67(d, J=7.8), 6.51(m), 4.62(m), 3.49-3.21(br m), 2.58(s), 2.39-2.17(br m), 1.95-1.79(m); MS m/z 615.0 (M+H)。

【 0 2 3 1 】

必要なアルデヒドは次のようにして製造した。

(a) N-[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフトミド

塩化オキサリル (195 μ l, 2.23ミリモル) をDCM (10ml) 中における3-シアノ-1-ナフトエ酸 (400mg, 2.03ミリモル) の溶液に加えた。溶液を3時間攪拌し、その間にDCM中の10% DMFを3回 (それぞれ3

0 μ l) 加えた。溶液を減圧下で濃縮して白色の粉末を得、それを真空下で乾燥し、DCM (15 ml) に溶解した。0℃まで冷却した後、N-[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルアミン (434 mg, 2.03 ミリモル、5 ml の DCM に溶解した) および NaOH (1.0 M, 2.54 ml) を加えた。室温まで加温した後、攪拌を一晩続けた。混合物を30 ml ずつの0.5 M HCl および飽和重炭酸ナトリウムで抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮して薄黄色の泡状物 (692 mg, 1.76 ミリモル、87%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の存在を示す) δ 8.09(s), 7.85(m), 7.72-7.50(br m), 7.43-4.35(br m), 6.92(d, J=6.3), 6.85(d, J=7.8), 6.69(m), 6.65(m), 4.57(br m), 3.99(br m), 3.70(m), 3.50-3.10(br m), 2.67(s), 2.03(m), 1.89(m), 1.58(m); MS m/z 393.0 (M+H)。

【0232】

(b) N-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

DCM (5 ml) 中における DMSO (356 μ l, 5.01 ミリモル) の溶液を-70℃で5分間にわたって DCM (5 ml) 中における塩化オキサリル (219 μ l, 2.51 ミリモル) の攪拌溶液に滴加した。

15分攪拌した後、N-[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (788 mg, 2.01 ミリモル) を DCM (5 ml) 中の溶液として滴加した。

攪拌を-70℃で45分間続け、-45℃まで加温し、30分間攪拌した。

溶液を-70℃まで冷却し、トリエチルアミン (1.41 ml, 10.03 ミリモル) (5 ml の DCM に溶解した) を滴加した。15分攪拌した後、混合物を室温まで加温し、DCM で希釈し、0.5 M HCl (30 ml)、飽和重炭酸ナトリウム (30 ml) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して透明な油状物を得、それをクロマトグラフィー (ヘキサン中の50% EtOAc) により精製して生成物を透明な油状物 (543 mg, 1.39 ミリモル、70%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の存在を示す) δ 9.71(s), 9.60(s), 8.18(m), 7.86(t, J=7.8), 7.68-7.29(m), 7.51(m), 6.87(t, J=7.2), 6.67(d, J=8.4), 6.57(m)

), 4.56(br m), 3.98(br m), 3.71(br m), 3.42(m), 2.97(m), 2.67(m); MS m/z 391.0 (M+H)。

【 0 2 3 3 】

実施例 4 7

N- [(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)]-1-ピペリジニル] プチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩水和物 (1 : 1 : 2)

(酢酸の代わりに酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液を使用することを除いて) 標準還元的アミノ化条件を使用してN- [(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソプチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (145 mg, 0.34ミリモル) を4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル) ピペリジン (Miller, SC; WO 9512577) (79.1 mg, 0.329ミリモル) と反応させ、クエン酸塩に変換し、ろ過によりEt₂Oから単離して表題化合物 (162.5 mg) を白色の粉末として得た。MS m/z 649 (M+H) ;

元素分析値 (C₃₄H₃₈Cl₂N₆O₃ · C₆H₈O₇ · 2.0 H₂Oとして) :

計算値 : C % 54.73 H % 5.74 N % 9.57

実測値 : C % 54.92 H % 5.41 N % 9.29

【 0 2 3 4 】

実施例 4 8

N- [2-(4-クロロフェニル)-4-[4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)]-1-ピペリジニル] プチル] -N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル) ピペリジン (Miller, S C., WO 9512577) をN- [2-(4-クロロフェニル)-4-オキソプチル] -N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 635 (M+H)。

元素分析値($C_{33}H_{39}ClN_6O_5 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 1.3 H_2O$ として) :

計算値 : C % 56.06 H % 5.88 N % 9.88

実測値 : C % 55.04 H % 5.74 N % 9.74

【 0 2 3 5 】

実施例 4 9

N- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4- [4- (テトラヒドロ- 2-オキソ- 1 (2 H)-ピリミジニル) - 4- (メチルアミノカルボニル)] - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して4- (テトラヒドロ- 2-オキソ- 1 (2 H)-ピリミジニル) - 4- (メチルアミノカルボニル) ピペリジン (Miller, S C.; WO 9512577)をN- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4-オキソブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミドと反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 637 (M+H) ;

元素分析値($C_{33}H_{38}F_2N_6O_5 \cdot 1.1 C_6H_8O_7 \cdot 1.2 H_2O$ として) :

計算値 : C % 54.69 H % 5.70 N % 9.66

実測値 : C % 54.62 H % 5.52 N % 9.46

【 0 2 3 6 】

実施例 5 0

N- [(S)- 2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- { 4- (2-オキソ- 1-ピペリジニル) - 4- N, N-ジメチルアミノカルボニル } - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミド

標準還元的アミノ化条件を使用してN- [(S)- 2- (3, 4-ジクロロフェニル) 4-オキソブチル] - N-メチル- 3-ニトロ- 1-ナフタミド (0.10 g) を4- (2-オキソ- 1-ピペリジニル) - 4- (ジメチルアミノカルボニル) ピペリジン (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. のEP 739891) (0.060 g) と反応させた。遊離塩基 (0.093 g) をクエン酸塩に変換した。MS: m/z 682 (M+H)。

【 0 2 3 7 】

実施例 5 1

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド(0.150 g)を4-(テトラヒドロ-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)-1-ピペリジン(Miller, SC. WO 9512577)(0.089 g)で処理した。遊離塩基(0.123 g)をクエン酸塩に変換した。MS m/z 669 (M+H)。

【0238】

実施例52

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-4-(N-メチルアミノカルボニル)}-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド(0.300 g)を4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-4-(メチルアミノカルボニル)ピペリジン(Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB.のEP 739891)(0.177.3 g)で処理した。遊離塩基(0.296 g)をクエン酸塩に変換した。MS m/z 668 (M+H)。

【0239】

実施例53

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミド

実施例3fの方法により3-ニトロ-1-ナフトイルクロライドを(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル-N-メチルアミンと反応させてN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチル-3-ニトロ-1-ナフタミドを得た。これを実施例3gの方法により反応させて表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.65(s), 9

.44(s), 9.07-9.02(m), 8.38-6.04(m), 4.44-1.18(m); MS APCI, $m/z=445$ (M⁺)

【 0 2 4 0 】

実施例 5 4

N- [2-(S)- (3,4-ジクロロフェニル) -4- [4- [4-カルバモイル- (R,S)-2-メチルスルフィニルフェニル] -1-ピペリジニル] ブチル] -N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準選元的アルキル化条件を使用してN- [2-(S)- (3,4-ジクロロフェニル)] -4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (0.115 g) を4- (4-カルバモイル-2- (R,S)-メチルスルフィニルフェニル) ピペリジン (0.071 g) と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 675 (M⁺); ¹H NMR (DMSO d_6) δ 8.70-8.58(m, 1H), 8.25-6.40(m, 13H), 3.60-1.50(m, 26H);

元素分析値 (C₃₆H₃₆Cl₂N₄O₃S · 1.0クエン酸 · 1.0 H₂O · 0.25 Et₂Oとして):

計算値: C% 57.11 H% 5.41 N% 6.20

実測値: C% 57.06 H% 5.18 N% 6.28

【 0 2 4 1 】

必要な4- (4-カルバモイル-2- (R,S)-メチルスルフィニルフェニル) ピペリジンは次のようにして製造した:

a) 4- [2-メチルスルフィニル-4-ブロモフェニル] ピペリジン

5mlの酢酸に溶解した4- (2-スルフィニルフェニル) ピペリジン (Jacobs, R; Shenvi, A; のEP 630887) (0.496 g) の攪拌溶液に、臭素 (0.715 g, 15mlの酢酸中) の溶液を加えた。混合物を75℃で80分間加熱した。冷却した混合物を3mlの水で急冷し、溶媒を蒸発させ、残留物を水に溶解した。KOHを加えて水性混合物をpH 1.4まで塩基性にし、CHCl₃ (3×15ml) で抽出した。有機抽出物を合併し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させ、クロマトグラフィー (0.5% NH₄OH水溶液を含有する19:1のDCM:メタノール) により精製して生成物 (0.421 g) を薄黄色の固体として得た。MS m/z 302 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 3.25-3

.35(m, 2H), 3.08-2.60(m, 7H), 2.04-1.61(m, 4H)。

【0242】

b) 4-[2-メチルスルフィニル-4-ブロモフェニル]-N-Cbz-ピペリジン

140mlのTHFに溶解した4-[2-メチルスルフィニル-4-ブロモフェニル]ピペリジン(2.70g)の攪拌溶液に2.60mlのトリエチルアミン、次に1.74gのベンジルクロロホルメートを加えた。18時間後、THFを蒸発させ、残留物を100mlのDCMに溶解し、0.5M HCl(3×40ml)および飽和NaHCO₃(2×50ml)で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発させて油状物を得、それをクロマトグラフィー(4:1のEtOAc:DCM)により精製して3.39gの生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.87(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.49-7.32(m, 6H), 5.17(s, 2H), 4.30-4.21(m, 2H), 2.99-2.75(m, 3H), 2.70(s, 3H), 1.95-1.55(m, 4H)。

【0243】

c) 4-[2-メチルスルフィニル-4-メトキシカルボニルフェニル]-N-Cbz-ピペリジン

DMSO(75ml)およびMeOH(75ml)の混合物に1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.536g)、酢酸パラジウム(0.331g)、4-[2-メチルスルフィニル-4-ブロモフェニル]-N-Cbz-ピペリジン(2.840g)および2.00mlのトリエチルアミンを加えた。混合物を一酸化炭素で20分間バージし、次に一酸化炭素(1気圧)下、70℃で18時間加熱した。混合物を250mlの水に注ぎ、1:1のEtOAc:Et₂O(2×75ml)で抽出した。有機層を水(5×75ml)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(4:1のEtOAc:DCM)により精製して2.39gの生成物を得た。MS m/z 416 (M+H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.17-8.07(m, 2H), 7.96(d, 1H), 7.42-7.28(m, 5H), 5.18(s, 2H), 4.50-4.32(m, 2H), 3.95(s, 3H), 2.99-2.80(m, 3H), 2.73(s, 3H), 1.95-1.55(m, 4H)。

【0244】

d) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-カルボキシ-2-(R,S)-スルフィニルフェニル) ピペリジン

10 mlの1:1のTHF:H₂Oに溶解した4-[2-メチルスルフィニル-4-メトキシカルボニルフェニル]-N-Cbz-ピペリジン(0.120 g)の溶液に0.038 gのLiOHを加えた。混合物を60℃で18時間加熱した後、2 mlの1 M HClを加え、混合物をDCM(3×10 ml)で抽出した。有機抽出物を合一し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させ、クロマトグラフィー(1.5% NH₄OH水溶液を含有する10:1のDCM:メタノール)により精製して固体(0.107 g)を得た。MS m/z 402 (M+H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.05-7.72(m, 3H), 7.48-7.15(m, 5H), 6.61(br s, 1H), 5.11(s, 2H), 4.50-4.05(m, 2H), 2.95-2.50(m, 3H), 3.60(s, 3H), 1.93-1.38(m, 4H)。

【0245】

e) 4-(4-カルバモイル-2-(R,S)-スルフィニルフェニル) ピペリジン

45 mlのDCMに溶解した1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-カルボキシ-2-(R,S)-スルフィニルフェニル) ピペリジン(1.28 g)の溶液に1.45 mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。混合物を10分間攪拌し、次に1.017 gのテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェートを加え、攪拌を1時間続けた。ここでNH₃を溶液中で30分間泡立たせた。次に、20 mlの飽和NaHCO₃を加え、得られた溶液をDCM(3×10 ml)で抽出した。抽出物を合一し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。物質をEtOAc:MeOH(3:1)から再結晶した。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.09(d, 1H), 7.85-7.78(d, 2H), 7.42-7.30(m, 5H), 6.16(br s, 1H), 5.72(br s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.50-4.2(m, 2H), 2.99-2.78(m, 3H), 2.73(s, 3H), 1.95-1.60(m, 4H); MS m/z 423 (M+Na)。標準条件下でトリフルオロ酢酸を使用して1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-カルボキサミド-2-(R,S)-スルフィニルフェニル) ピペリジンのN-脱保護を行なった。¹H NMR(CDCl₃, TFA-d₄) δ 8.17(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 3.79-3.61(m, 2H), 3.45-3.20(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.42-1.95(m, 4H); MS m/z 267 (M+H)。

【 0 2 4 6 】

実施例 5 5

N- [2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [4- [2-(R, S)-メチルスルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル] - 1-ピペリジニル] ブチル] - N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アルキル化条件を使用してN- [2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル)] - 4-オキソブチル-N-メチル- 3-シアノ- 1-ナフタミド (0. 250 g) を4- [2-(R, S)-メチルスルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル] ピペリジン (0. 164 g) と反応させ、クエン酸塩に変換した。M S m/z 690 (M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8. 70-8. 58(m, 1H), 8. 20-7. 40(m, 11H), 3. 89(s, 3H), 3. 55-2. 30(m, 19H), 2. 20-1. 50(m, 7H)。

【 0 2 4 7 】

必要な4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル) ピペリジンは次のようにして製造した。

N-ベンジルオキシカルボニル- 4- [2-(R, S)-メチルスルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル] ピペリジン (実施例 5 4) について記載した手順と同様にしてN- t-ブチルカルバメート- 4- [2-(R, S)-メチルスルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル] ピペリジンを4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-ブロモフェニル) ピペリジンから製造した。塩基としてNaOH水溶液を使用し、ジオキサン溶媒中のジ (t-ブチル) ジカーボネートを使用してN-保護を行なった。実施例 5 4に記載したような手順を使用してN- t-ブチルカルバメート- 4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-ブロモフェニル) ピペリジンのカルボニル化を行なってN- t-ブチルカルバメート- 4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル) ピペリジンを得た。¹H NMR(CDC1₃) δ 8. 15-8. 05(m, 2H), 7. 99-7. 95(m, 1H), 4. 40-4. 15(m, 2H), 3. 95(s, 3H), 2. 95-2. 65(m, 3H), 2. 73(s, 3H), 1. 95-1. 45(m, 4H), 1. 50(s, 9H)。標準条件下でトリフルオロ酢酸を使用してN- t-ブチルカルバメート- 4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-メトキシカルボニルフェニル) ピペリジンのN-脱保護を行なって4- (2-(R, S)-スルフィニル- 4-メ

トキシカルボニルフェニル) ピペリジンを得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.15-8.03(m, 3H), 3.94(s, 3H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.90-2.65(m, 4H), 2.72(s, 3H), 1.95-1.50(m, 4H); MS m/z 282 (M+H)。

【0248】

実施例56

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[4-ヒドロキシ-(R,S)-2-(メチルスルフィニル)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アルキル化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.429g)を4-(4-ヒドロキシ-2-(R,S)-メチルスルフィニル)フェニル)ピペリジン(0.239g)と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 648 (M+); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93-9.78(m, 1H), 8.70-8.58(m, 1H), 8.20-8.00(m, 1H), 7.85-6.40(m, 10H), 3.55-2.30(m, 19H), 2.20-1.50(m, 7H);

元素分析値($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.0\text{クエン酸} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.25\text{Et}_2\text{O}$ として):

計算値: C% 56.92 H% 5.52 N% 4.74

実測値: C% 57.03 H% 5.26 N% 4.90

【0249】

ピペリジンは次のようにして製造した:

a) 4-[4-メトキシ-2-メチルチオフェニル]ピペリジン

標準条件下でトリフルオロ酢酸を使用して1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-メトキシ-2-メチルチオフェニル]ピペリジン(実施例2)をN-脱保護して4-[4-メトキシ-2-メチルチオフェニル]ピペリジンを得た; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.15(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 3.80(s, 3H), 3.18(dm, 2H), 3.01(t, 1H), 2.78(td, 2H), 2.45(s, 3H), 1.82(dm, 2H), 1.66(s, 1H), 1.58(qd, 2H); MS m/z 238 (M+H)。

【0250】

b) 4-[4-ヒドロキシ-2-メチルチオフェニル]ピペリジン

臭化水素酸ピリジニウム(20.76g)および4-[4-メトキシ-2-メ

チルチオフェニル] ピペリジン (6.16 g) の混合物を 225℃で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、200 ml の水に溶解し、1 N KOH で pH 7 に調整し、ヘキサン (4×50 ml) で抽出した。水層を減圧下で濃縮して油状物を得、それを 200 ml の EtOH に溶解し、0.5 時間攪拌した。沈殿物をろ過し、EtOH (2×40 ml) で洗浄した。ろ液および全ての洗浄液を合一し、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (9 : 1 の DCM : MeOH) により精製して 6.06 g の 4- [4-ヒドロキシ-2-メチルチオフェニル] ピペリジンを臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.43-3.30 (dm, 2H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.61 (m, 4H); MS m/z 225 (M+H)。

【 0 2 5 1 】

c) 4- [4-ヒドロキシ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル] ピペリジン

200 ml の THF 中における 4- [4-ヒドロキシ-2-メチルチオフェニル] ピペリジン臭化水素酸塩 (2.57 g) およびトリエチルアミン (4.00 ml) の急速に攪拌したスラリーに 2.50 ml のベンジルクロロホルメートを 10 分にわたってゆっくりと加えた。混合物を 18 時間攪拌し、20 ml の飽和 NaHCO₃ で急冷し、THF を減圧下で濃縮した。残留物を 50 ml の飽和 NaHCO₃ と一緒に攪拌し、DCM (3×50 ml) で抽出した。抽出物を合一し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して油状物を得、それを 160 ml の 1 : 1 の THF : H₂O に溶解した。これに 0.26 g の LiOH を加え、混合物を 18 時間攪拌した。THF を減圧下で蒸発させ、水性残留物を 15 ml の 1 N HCl で酸性にし、これを DCM (4×40 ml) で抽出した。抽出物を合一し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して油状物を得、それをクロマトグラフィー (2 : 3 の EtOAc : ヘキサン) により精製して 1.71 g の固体生成物を得た;¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.04 (t, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H); MS m/z 358 (M+H)。標準条件を使用して 1-ベンジロキシカルボニル-4- [4-ヒドロキシ-2-メチルチオフェニル] ピペリ

ジンを1 : 1のTHF : H₂O中、NaIO₄で酸化して1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-ヒドロキシ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル]ピペリジンを得た；¹H NMR(CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.42-7.30(m, 5H), 7.12(d, 1H), 6.95(dd, 1H), 5.16(s, 2H), 4.42-4.20(m, 2H), 2.95-2.65(m, 3H), 2.74(s, 3H), 1.90-1.50(m, 4H)；MS m/z 374 (M+H)。標準条件下でトリフルオロ酢酸を使用して1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-ヒドロキシ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル]ピペリジンをN-脱保護して4-[4-ヒドロキシ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル]ピペリジンを得、それを精製することなく使用した。MS m/z 240 (M+H)。

【0252】

実施例57

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-(4-クロロ-(R,S)-2-メチルスルフィニルフェニル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

標準還元的アルキル化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.302 g)を4-(4-クロロ-2-(R,S)-メチルスルフィニル)フェニル)ピペリジン(0.181 g)と反応させ、クエン酸塩に変換した。MS m/z 666 (M+)；¹H NMR(DMSO d₆) δ 8.70-8.58(m, 1H), 8.20-8.00(m, 1H), 7.85-6.40(m, 11H), 3.50-1.50(m, 26H)；

元素分析値(C₃₅H₃₄Cl₃N₃O₂S · 1.0クエン酸 · 1.5 H₂O · 0.25 Et₂Oとして)：

計算値：C% 56.03 H% 5.26 N% 4.67

実測値：C% 55.98 H% 5.02 N% 4.67

【0253】

必要な4-(4-クロロ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジンは3-メトキシフェノールの代わりに3-クロロフェノールを使用することを除いて実施例2に記載の手順に従って製造した。実施例16、工程(e)に記載の手順に従ってチオメチル付加物の酸化を行なった。3-クロロフェノール(24.28 g)を臭素(29.78 g)と反応させ、カラムクロマトグラフィー(

10 : 1 のヘキサン : EtOAc) により精製して 6.15 g の 2-ブロモ-5-クロロフェノール (少ない方の異性体) および 24.60 g の 4-ブロモ-3-クロロフェノール (多い方の異性体) を得た ; 少ない方の異性体-¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.37(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 5.55(s, 1H)。多い方の異性体 : ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.36(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 5.75(s, 1H)。すべての他の中間体の分析データは次の通りである。2-ブロモ-5-クロロ-(N,N-ジメチルチオカルバモイル) フェノール ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.52(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 3.47(s, 3H), 3.39(s, 3H) ; MS m/z 296 (M⁺)。4-クロロ-2-(N,N-ジメチルチオカルバモイル) -ブロモベンゼン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.68-7.55(m, 2H), 7.23(dd, 1H), 3.12(s, 3H), 3.05(s, 3H) ; MS m/z 296 (M⁺)。4-クロロ-2-(チオメチル) ブロモベンゼン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.43(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 2.48(s, 3H)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(4-クロロ-2-メチルチオフェニル) ピペリジン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.43-7.30(m, 6H), 7.26(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 5.15(s, 2H), 4.25-4.00(m, 2H), 3.84(s, 1H), 3.50-3.25(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.15-1.90(m, 4H) ; MS m/z 414 (M+Na)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-クロロ-2-メチルチオフェニル) ピペリジン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.43-7.30(m, 5H), 7.18-7.10(m, 3H), 5.16(s, 2H), 4.42-4.20(m, 2H), 3.07(t, 1H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.91-1.45(m, 4H) ; MS m/z 398 (M+Na)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-クロロ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル) -ピペリジン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.98(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.41-7.30(m, 5H), 7.21(d, 1H), 5.16(s, 2H), 4.43-4.21(m, 2H), 2.96-2.78(m, 3H), 2.71(s, 3H), 1.92-1.51(m, 4H)。4-(4-クロロ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル) ピペリジン ; ¹H NMR(CDC₃Cl₃) δ 7.97(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 3.30-3.10(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.83-2.61(m, 3H), 1.92-1.51(m, 5H) ; MS m/z 258 (M+H)。

【 0 2 5 4 】

実施例 58

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチ

ルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 - ナフトミドクエン酸塩水和物

標準アシル化条件を使用して 3 - トリフルオロメチル - 1 - ナフトイルクロライド (0.11 g) を N - [(S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [(S) - 2 - メチルスルフィニルフェニル] - 1 - ピペリジニル] ブチル] - N - メチルアミン (0.19 g) と反応させ、クエン酸塩に変換し、ろ過によりジエチルエーテルから単離して表題化合物 (0.3 g) をオフホワイト色の粉末として得た。MS APCI, $m/z=675$ (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0 (幅広い), 8.55-8.40 (m), 8.30-8.10 (m), 7.91-7.63 (m), 7.62-7.45 (m), 7.44-7.12 (m), 7.05-6.85 (m), 3.20-2.76 (m), 2.75-2.55 (m), 2.20-1.65 (m);

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1 \text{ C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$ として):

計算値: C % 55.60 H % 5.12 N % 3.16

実測値: C % 55.42 H % 5.02 N % 3.12

【 0 2 5 5 】

必要な 3 - トリフルオロメチル - 1 - ナフトイルクロライドは次のようにして製造した。

a) 4 - ブロモ - 2 - ナフトエ酸

THF (50 ml) 中における 4 - ブロモ - 2 - ナフトエ酸、メチルエステル (Adcock, W; Wells, PR; Aust. J. Chem.; 18, 1351-1364 (1965 年)) (2.23 g) の溶液を LiOH (水和物) (0.39 g) および水 (25 ml) の溶液で処理した。メタノール (5 ml) を加え、混合物を 25℃ で数日間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、追加の水で処理し、ジエチルエーテルで洗浄し、酸性 (10% HCl 水溶液) にし、EtOAc および DCM (1:2) の混合物で抽出した。抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。オフホワイト色の固体残留物をジエチルエーテルで摩砕し、固体をろ過により回収し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して生成物 (1.6 g, 76%) をオフホワイト色の固体として得た。MS EI, $m/z=250$ (M); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.87-7.83 (t, 1H), 7.76-7.71 (t, 1H)。

【 0 2 5 6 】

b) 4-ブロモ-2-チオナフトエ酸、S-エチルエステル

4-ブロモ-2-ナフトエ酸 (1.34 g) および乾燥DCM (15 ml) を含有する混合物を25℃において塩化オキサリル (0.83 g) で処理した。触媒量のDMFを加え、混合物を4時間攪拌し、次にDCMを真空下で除去した。固体残留物を再び乾燥DCM (15 ml) に溶解し、冷却 (氷浴) し、エタンチオール (0.85 ml) を滴加した。10分後、TEA (1.6 ml) を加え、混合物を25℃まで加温した。16時間攪拌した後、混合物を10% NaHCO₃水溶液で希釈し、DCMで抽出した。抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。暗いレッド-オレンジ色の残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン中の10% CH₂Cl₂) により精製して生成物 (1.51 g、96.2%) をオフホワイト色の固体として得た。MS EI, m/z=294/296 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28-8.25 (d, 1H), 7.99-7.96 (d, 1H), 7.75-7.70 (t, 1H), 7.64-7.59 (t, 1H), 3.18-3.11 (q, 2H), 1.42-1.37 (t, 3H)。

【 0 2 5 7 】

c) 4-ブロモ-2-ジチオナフトエ酸、エチルエステル

4-ブロモ-2-チオナフトエ酸、S-エチルエステル (1.49 g)、2,4-ビス (4-メトキシフェニル) -1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド (ローソン試薬) (1.43 g) および乾燥トルエン (25 ml) を含有する混合物を20時間加熱還流し、冷却し、次にジエチルエーテルで希釈した。溶液を洗浄 [NaHCO₃水溶液および水] し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。暗赤色の残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン中の10% CH₂Cl₂) により精製して生成物 (1.35 g) (85.6%) を赤色の固体として得た。MS EI, m/z=310/312 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.71-7.67 (t, 1H), 7.61-7.57 (t, 1H), 3.46-3.39 (q, 2H), 1.48-1.43 (t, 3H)。

【 0 2 5 8 】

d) 1-ブロモ-3-トリフルオロメチルナフタレン

Kuroboshi, MおよびHiyama, TのChemistry Letters, 827-830(1992年)に記載の方法に基づいて、4-ブロモ-2-ジチオナフトエ酸、エチルエステル (0.18 g) および乾燥DCM (4 ml) を含有する溶液を冷却 (0℃) し、HF/ピリジン (70 : 30 重量%) (0.6 ml) で処理した。数分後、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (0.68 g) を一度に加えた。反応混合物を25℃まで加温し、1.5時間攪拌し、飽和NaHCO₃およびNaHSO₃水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製して生成物 (0.08 g, 50%) を無色の液体として得た。MS EI, m/z=274/276 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.28 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.93 (s, d, 2H), 7.77-7.72 (t, 1H), 7.68-7.63 (t, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.91 (s)。

【0259】

e) 3-トリフルオロメチルー1-ナフトエ酸、メチルエステル

DMSO (10 ml) およびMeOH (10 ml) 中における1-ブロモ-3-トリフルオロメチルナフタレン (0.44 g)、1,3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.13 g)、酢酸パラジウム (0.08 g) およびTEA (0.45 ml) を含有する混合物を一酸化炭素雰囲気下に置いた。混合物を70℃で22時間加熱し、冷却し、MeOHで希釈し、セライトを通してろ過し、MeOHで洗浄した。合一したろ液および洗浄液を真空下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解し、(水およびブラインで) 洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン中の10% DCM) により精製して生成物 (0.24 g) (58.6%) を無色の液体として得た。MS EI, m/z=254 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99-8.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 1H), 7.78-7.72 (t, 1H), 7.67-7.63 (t, 1H), 4.04 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.42 (s)。

【0260】

f) 3-トリフルオロメチルー1-ナフトエ酸

THF (5 ml) 中における3-トリフルオロメチルー1-ナフトエ酸、メチル

エステル (0.23 g) の溶液を LiOH (水和物) (0.044 g) および水 (1.5 ml) の溶液で処理した。メタノール (0.5 ml) を加え、混合物を 25℃ で 3.5 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、追加の水で処理し、酸性 (1 N HCl 水溶液) にし、DCM で抽出した。抽出物を乾燥 (無水 Na₂SO₄) し、ろ過し、溶媒を真空下で除去して生成物 (0.21 g) (95.8%) をオフホワイト色の固体として得た。MS EI, m/z=240(M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14-9.12(d, 1H), 8.58(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.05-8.02(d, 1H), 7.83-7.78(t, 1H), 7.71-7.66(t, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -61.53(s)。

【0261】

g) 3-トリフルオロメチル-1-ナフトイルクロライド

3-トリフルオロメチル-1-ナフトエ酸 (0.10 g) および乾燥 DCM (5 ml) を含有する混合物を 25℃ において塩化オキサリル (0.065 g) で処理した。触媒量の DMF を加え、混合物を 4 時間攪拌し、次に DCM を真空下で除去した。固体残留物を再び乾燥 DCM に溶解し、さらに精製することなく使用した。

【0262】

実施例 59

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[4-(R,S)-メチルスルフィニル]フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド塩酸塩

標準還元的アミノ化条件を使用して N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド (0.150 g) を 4-(4-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン (0.079 g) と反応させ、塩酸塩に変換した。MS m/z 632(M⁺)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.49(m, 1H), 8.63(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.90-6.50(m, 10H), 2.73(s, 3H), 3.77-1.70(m, 19H)。

【0263】

実施例 60

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[3-フルオロ-

4-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.213g)を4-(3-フルオロ-4-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン(0.120g)と反応させ、塩酸塩(0.276g)に変換した。融点175-180℃。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.76(m, 1H), 8.63(s, 1H), 8.25(m, 1H), 7.9-6.9(m, 9H), 6.5(br., 1H), 4.5(br., 1H), 2.82(2つのピーク, 3H), 2.5(2つのピーク, 3H), 2.4-1.8(m, 6H); MS APCI, m/z=650(M⁺)。

【0264】

必要なN-[(S)-2-(3~4-ジクロロフェニル)-4-[4-[3-フルオロ-4-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミンは実施例16eに記載のようにして行なった中間体4-(3-フルオロ-4-メチルチオフェニル)-N-Cbz-ピペリジンの酸化(工程g)および実施例6cに記載のようにして行なったCbz-基の開裂(工程h)を除いて、4-(4-メトキシ-2-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジンについて実施例2a~hに記載した手順に従って4-ブロモ-2-フルオロフェノールから製造した。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.8(t, J=10Hz, 1H), 7.3(m, 1H), 6.97(m, 1H), 3.3(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.65(m, 2H); MS APCI, m/z=242(M⁺)。

【0265】

実施例61

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[4-メチルスルホニルオキシフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

0℃でDCM(2ml)中におけるN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-ヒドロキシフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(100mg)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.030ml)および塩化メタンスルホニル(0.016ml)を加えた

。攪拌溶液を2時間にわたって室温まで加温し、追加のトリエチルアミン（2滴）および塩化メタンスルホニル（1滴）を加え、攪拌を30分間続け、混合物を濃縮し、クロマトグラフィー（DCM中の5～10% MeOH）により精製した（110mg）。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(d, 1H), 8.10(m, 1H), 6.40-7.90(m), 4.10(bs), 3.50(d, 3H), 2.40-3.45(m), 2.13(m), 1.60-2.00(m); MS APCI, m/z=664(M⁺)。

必要なN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-ヒドロキシフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドは次のようにして製造した。

【0266】

実施例2eに記載の方法に従って2-ベンジルオキシブロモベンゼン（242.3g）を1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン（214.7g）と反応させ、抽出し、ヘキサン中の10～30%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより処理した後、4-ヒドロキシ-4-(2-ベンジルオキシフェニル)-N-Cbz-ピペリジン（226.75g）を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.21(m, 12H), 6.98(m, 2H), 5.12(s, 4H), 4.11(br s, 3H), 3.35(br s, 2H), 2.03(br s, 4H)。この物質の試料（235g）を実施例2fに記載の方法に従ってトリエチルシラン（405ml）およびトリフルオロ酢酸（195ml）と反応させた。抽出し、クロマトグラフィー（ヘキサン中の10～25%酢酸エチル）により処理した後、残留トリエチルシランを蒸留（50～60℃、800～900ミリトル）により除去して4-(2-ベンジルオキシフェニル)-N-Cbz-ピペリジン（179.3g）を得た。エタノール（60ml）中におけるこの物質（4.01g）の溶液を水素（50psi）下で炭素上の水酸化パラジウム[パールマン触媒]（2.2g）と一緒に24時間振とうした。触媒をろ過により除去し、ろ液を濃縮し、アセトンで摩砕して4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペリジン（0.75g）を白色の粉末として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49(s, 1H), 7.02(m, 2H), 6.82(d, 1H), 6.72(t, 1H), 3.20(br d, 2H), 3.02(m, 1H), 2.85(tl, 2H), 1.74(m, 4H)。標準還元的アミノ化条件を使用してN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N

ーメチルー3ーシアノー1ーナフタミド (0.213 g) を4ー(2ーヒドロキシフェニル)ーピペリジンと反応させてNー[(S)ー2ー(3,4ージクロロフェニル)ー4ー[4ー[2ーヒドロキシフェニル]ー1ーピペリジニル]ブチル]ーNーメチルー3ーシアノー1ーナフタミドを得た。

【0267】

実施例62

Nー[2ー(S)ー(3,4ージクロロフェニル)ー4ー[4ー[3ーメトキシー4ー(R,S)ーメチルスルフィニルフェニル]ー1ーピペリジニル]ブチル]ーNーメチルー3ーシアノー1ーナフタミド塩酸塩

標準還元的アルキル化条件を使用してNー[2ー(S)ー(3,4ージクロロフェニル)]ー4ーオキソブチルーNーメチルー3ーシアノー1ーナフタミド (0.128 g) を4ー(3ーメトキシー4ー(R,S)ーメチルスルフィニルフェニル)ーピペリジン (0.080 g) と反応させ、塩酸塩に変換した。MS m/z 662 (M^+)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ 10.30(m, 1H), 8.63(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.90-6.85(m, 10H), 3.86(s, 3H), 3.35(s, 3H), 2.68(s, 3H), 3.77-1.78(m, 16H)。

必要な4ー(3ーメトキシー4ー(R,S)ー(メチルスルフィニルフェニル)ーピペリジンは3ーメトキシフェノールの代わりに2ーメトキシフェノールを使用することを除いて実施例2に記載の順に従って製造した。簡単なプロトコルおよび分析データは次の通りである。

【0268】

4ーブロモー2ーメトキシフェノール: 2ーメトキシフェノール (129.03 g) (実施例2に従って3ーメトキシフェノールの代わりに使用した) を臭素 (167.94 g) と反応させ、真空蒸留により精製して161.78 gの生成物を得た。 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.10-6.90(m, 2H), 6.78(d, 1H), 5.66(s, 1H), 3.84(s, 3H)。4ーブロモー2ーメトキシー(N,Nージメチルチオカルバモイル)フェノール: 4ーブロモー2ーメトキシフェノール (20.45 g) をN,Nージメチルチオカルバモイルクロライド (15.75 g) と反応させ、MeOHから再結晶して18.28 gの生成物を得た。MS m/z 290 (M^+)。 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.18-7.09(m, 2H), 6.90(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.35(s, 3H)。

5-ブロモ-2-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)-メトキシベンゼン：
4-ブロモ-2-メトキシ-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)フェノール
(18.28 g)の転位反応を行ない、MeOHから再結晶して13.81 gの生成物を得た。MS m/z 290 (M⁺)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.31(d, 1H), 7.19-7.05(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.12(br s, 3H), 3.01(br s, 3H)。5-ブロモ-2-(チオメチル)メトキシベンゼン：5-ブロモ-2-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)-メトキシベンゼン(13.81 g)を加水分解し、メチル化して10.71 gの生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.09(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 6.95(d, 1H), 3.89(s, 3H), 2.41(s, 3H)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシ-4-メチルチオフェニル)ピペリジン：5-ブロモ-2-(チオメチル)メトキシベンゼン(5.49 g)を1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン(5.72 g)と反応させ、クロマトグラフィー(1 : 1のEtOAc : ヘキサン)により処理して4.50 gの油状物を得た。MS m/z 410 (M+Na)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.43-7.30(m, 5H), 7.21-6.92(m, 3H), 5.16(s, 2H), 4.30-4.10(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.13-1.60(m, 4H)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3-メトキシ-4-メチルチオフェニル)ピペリジン：1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシ-4-メチルチオフェニル)ピペリジン(4.50 g)を還元してクロマトグラフィー(20 : 1のDCM : EtOAc)により処理して3.22 gの油状物を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.43-7.30(m, 5H), 7.13(d, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 5.16(s, 2H), 4.35-4.20(m, 2H), 3.88(s, 3H), 2.96-2.72(m, 2H), 2.62(t, 1H), 2.42(s, 3H), 1.91-1.50(m, 4H)。1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3-メトキシ-4-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン：40 mlの1 : 1のTHF : H₂Oに溶解したNaIO₄(2.06 g)の攪拌溶液に1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3-メトキシ-4-メチルチオフェニル)ピペリジン(1.23 g)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、60 mlの水に注ぎ、DCM(3×40 ml)で抽出した。有機抽出物を合一し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させ、クロマトグラフィー(20 : 1のDCM : EtOAc)により処理して0.94 gの油状物を得た。¹H

NMR(CDCI₃) δ 7.74(d, 1H), 7.47-7.30(m, 5H), 7.02(dd, 1H), 6.73(d, 1H), 5.16(s, 2H), 4.35-4.20(m, 2H), 3.88(s, 3H), 2.98-2.78(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.73(t, 1H), 1.95-1.55(m, 4H)。4-(3-メトキシ-4-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン: 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3-メトキシ-4-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジン(0.94 g)を加水分解し、クロマトグラフィー(10:1のDCM:MeOH w/o 0.5% NH₃水溶液)により処理して0.52 gの白色固体を得た。MS m/z 254 (M+H)。¹H NMR(CDCI₃) δ 7.73(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.35-3.20(m, 2H), 2.90-2.60(m, 3H), 2.77(s, 3H), 1.95-1.61(m, 4H)。

【0269】

実施例63

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-[2-オキソピロリジニルフェニル]]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20cに記載の還元的アミノ化条件を使用して4-(2-オキソピロリジニルフェニル)ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物をクエン酸塩に変換し、白色の粉末として回収した。MS: m/z=653 (M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆, 選択した共鳴) δ 8.6(m, 1H), 8.1(m, 1H), 7.90-6.80(m, 11H), 2.50(s, 3H, CO-N-CH₃)。

元素分析値(C₃₃H₃₈N₄O₂Cl₂ · 2.8 H₂O · 1.0クエン酸として):

計算値: C% 58.97 H% 5.80 N% 6.25

実測値: C% 58.89 H% 5.50 N% 6.16

【0270】

必要な4-(2-オキソピロリジニルフェニル)ピペリジンは次のようにして製造した。

a) メチル3-[N-(2-{1-[t-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)カルバモイル]プロパノエート

3-カルボメトキシプロピオニルクロライド (0.120 g) を DCM (10 ml) 中における *t*-ブチル 4-(2-アミノフェニル) ピペリジンカルボキシレート (0.211 g) (実施例 21) およびトリエチルアミン (0.081 g) の溶液に加え、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 水溶液で希釈した。有機相を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.310 g) を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=291$ (M-Boc)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.53(m, 1H), 7.19(m, 3H), 4.25(br, 1H, NH), 3.72(s, 3H), 2.82-2.64(m, 6H), 1.78-1.39(m, 7H), 1.54(s, 9H)。

【0271】

b) メチル 4-[(2-{1-[*t*-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)アミノ]ブタノエート

テトラヒドロフラン中におけるボランの溶液 (1 M, 3 ml) を窒素下でテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解したメチル 3-[N-(2-{1-[*t*-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)カルバモイル]プロパノエート (0.298 g) に加えた。混合物を 2 時間加熱還流し、室温まで冷却し、1 N HCl 水溶液 (5 ml) を加え、さらに 15 分間攪拌した。溶液を部分的に濃縮し、炭酸カリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (4:1 のヘキサン:酢酸エチル) により精製して表題化合物 (0.110 g) を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=277$ (M-Boc)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.11(m, 3H), 6.72(m, 2H), 4.27(br, 1H, NH), 3.69(s, 3H, OCH_3), 3.20(m, 2H), 2.83(m, 2H), 2.46(m, 3H), 2.05(m, 2H), 1.84(m, 3H), 1.69(m, 2H), 1.54(s, 9H)。

【0272】

c) 4-[(2-{1-[*t*-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)アミノ]ブタン酸

1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) およびメタノール (0.5 ml) をテトラヒドロフラン (3 ml) 中におけるメチル 4-[(2-{1-[*t*-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)アミノ]ブタノエート (0.110 g) の溶液に加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 水溶

液で希釈し、DCMで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物（0.100 g）を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=363$ (M+H)。

【0273】

d) 1-(2-(4-ピペリジル)フェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩
ジイソプロピルエチルアミン (0.065 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.040 g) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.096 g) をDCM (6 ml) 中の4-[2-{1-[t-ブチルオキシカルボニル]-4-ピペリジル}フェニル)アミノ]ブタン酸塩酸塩 (0.100 g) に加え、混合物を一晚攪拌した。反応混合物を1N HCl水溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.100 g) を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=367$ (M+Na), 245 (M-Boc)。この物質を実施例21dに記載の条件に従ってHClでN-脱保護して1-(2-(4-ピペリジル)フェニル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。MS: $m/z=245$ (M+H)。

【0274】

実施例64

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20cに記載の還元的アミノ化条件を使用して4-(2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ)フェニル)ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物をクエン酸塩に変換し、白色の粉末として回収した。MS: $m/z=629$ (M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆, 選択した共鳴) δ 8.6(m, 1H), 8.1(m, 1H), 7.90-6.80(m, 11H), 3.83(s, 6H, Ar-N(O)CH₃), 2.50(s, 3H, CO-N-CH₃)。

【0275】

必要な4-(2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ)フェニル)ピペリジンは次のようにして製造した。

a) 4-[2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]ピペリジ

ン塩酸塩

DCM (2 ml) 中の3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.125 g) をDCM (10 ml) 中のt-ブチル4-[2-N,N-ジメチルアミノフェニル] ピペリジンカルボキシレート (0.220 g) に加え、1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液および重炭酸ナトリウム水溶液で連続して抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させてt-ブチル4-[2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ) フェニル] ピペリジンカルボキシレート (0.206 g) を白色の泡状固体として得た。MS: $m/z=321$ (M+H)。この物質を実施例21dに記載の条件に従ってHClでN-脱保護して4-[2-(N-オキソ-N,N-ジメチルアミノ) フェニル] -ピペリジン塩酸塩を得、それを精製することなく使用した。

【0276】

実施例65

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メトキシカルボニルアミノフェニル]-1-ピペリジニル]-ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20cに記載の還元的アミノ化条件を使用して4-(2-メトキシカルボニルアミノフェニル) ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物をクエン酸塩に変換し、白色の粉末として回収した。MS: $m/z=643$ (M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆, 選択した共鳴) δ 8.91(m, 1H), 8.64(m, 1H), 8.12(m, 1H), 7.90-6.80(m, 10H), 6.30(br, 1H, NH), 3.77(s, 3H, OCH₃), 2.50(s, 3H, CO-N-CH₃)。

【0277】

必要な4-(2-メトキシカルボニルアミノフェニル) ピペリジンは次のようにして製造した。

メチルクロロホルメート (0.065 g) をDCM (4 ml) 中におけるt-ブチル4-(2-アミノフェニル) ピペリジンカルボキシレート (0.172 g) (実施例21) およびトリエチルアミンの溶液に加え、一晚攪拌し、次に1N HCl水溶液で希釈した。有機相を乾燥し、蒸発させてt-ブチル4-(2-メ

トキシカルボニルアミノフェニル) ピペリジンカルボキシレート (0.207 g) を油状物として得た。MS: $m/z=235$ (M-Boc)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.21(m, 4H), 6.30(br, 1H, NH), 4.24(m, 2H), 3.72(s, 3H, OCH_3), 2.77(m, 3H), 1.67(m, 4H), 1.49(s, 9H)。この物質を実施例 21 d の手順に従って HCl で N-脱保護して 4-(2-メトキシカルボニルアミノフェニル) ピペリジン塩酸塩を得た。

【0278】

実施例 66

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(メトキシ-1,2-ジオキソエチルアミノ)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例 20 c に記載の還元的アミノ化条件を使用して 4-(2-(メトキシ-1,2-ジオキソエチルアミノ)フェニル)ピペリジンを N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物をクエン酸塩に変換し、白色の粉末として回収した。MS: $m/z=671$ (M+H)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 選択した共鳴 δ 8.62(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.90-6.80(m, 11H), 6.45(br, 1H, NH), 3.84(s, 3H, OCH_3), 2.50(s, 3H, CO-N-CH_3)。

【0279】

必要な 4-(2-(メトキシ-1,2-ジオキソエチルアミノ)フェニル)ピペリジンは次のようにして製造した。実施例 65 に記載の手順に従って、t-ブチル 4-(2-アミノフェニル)-ピペリジンカルボキシレートを (メチルクロロホルメートの代わりに) メチル塩化オキサリルと反応させて t-ブチル 4-(2-(メトキシ-1,2-ジオキソエチルアミノ)フェニル)ピペリジンを得た。MS: $m/z=362$ (M+H)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.83(m, 1H), 7.21(m, 3H), 6.30(br, 1H, NH), 4.24(m, 2H), 3.72(s, 3H, OCH_3), 2.77(m, 3H), 1.67(m, 4H), 1.51(s, 9H)。この物質を実施例 21 d に記載の手順に従って HCl で N-脱保護して 4-(2-(メトキシ-1,2-ジオキソエチルアミノ)フェニル)ピペリジンを得た。

【0280】

実施例67

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-(N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ)フェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

実施例20cに記載の還元的アミノ化条件を使用して4-[2-(N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ)フェニル]ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物をクエン酸塩に変換し、白色の粉末として回収した。MS: $m/z=671$ (M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆, 選択した共鳴) δ 8.62(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.90-6.80(m, 11H), 4.83(s, 2H), 4.10(m, 1H), 2.50(s, 3H, CO-N-CH₃)。

【0281】

必要な4-[2-(N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ)フェニル]ピペリジンは次のようにして製造した。

a) ベンジル 4-[2-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]ピペリジンカルバメート

炭酸カリウム(0.300g)およびメチルプロモアセテート(0.300g)をアセトン(15ml)中における1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(0.544g)の溶液に加え、混合物を48時間加熱還流した。反応混合物をろ過し、蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー(3:1のヘキサン:酢酸エチル)により精製してベンジル4-[2-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]ピペリジンカルバメート(0.825g)を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=384$ (M+H)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.62-6.70(m, 9H, Ar-H), 5.22(s, 2H, Ph-CH₂), 4.70(s, 2H, O-CH₂-CO), 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.25(m, 1H), 2.93(m, 3H), 1.89(m, 2H), 1.62(m, 3H)。

【0282】

b) ベンジル4-[2-(ヒドロキシカルボニルメトキシ)フェニル]ピペリジンカルバメート

ベンジル 4- [2- (メトキシカルボニルメトキシ) フェニル] ピペリジンカルバメート (0.825 g) をテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (3 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) の混合物に溶解し、90 分間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 水溶液で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.462 g) を無色の油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62-6.70 (m, 9H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H)。

【0283】

c) ベンジル 4- [2- (N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ) フェニル] ピペリジンカルバメート

塩化オキサリルの 2 M 溶液 (1.25 ml) および触媒量の DMF を 0℃ で DCM (20 ml) 中のベンジル 4- [2- (ヒドロキシカルボニルメトキシ) フェニル] ピペリジンカルバメート (0.462 g) に加えた。混合物を周囲温度まで加温し、3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (20 ml) に再溶解した。テトラヒドロフラン中におけるジメチルアミンの 1 M 溶液 (10 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 水溶液、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで連続して抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.433 g) を無色の油状物として得た。MS: m/z = 397 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62-6.70 (m, 9H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H, N-CH₃), 3.03 (s, 3H, N-CH₃), 2.94 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H)。

【0284】

d) 4- [2- (N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ) フェニル] ピペリジン塩酸塩

ベンジル 4- [2- (N,N-ジメチルカルバモイルメトキシ) -フェニル] ピペリジンカルバメート (0.425 g) のエタノール (20 ml) 溶液を 1 気圧において炭素上の 5% パラジウム触媒 (0.200 g) の存在下で 3 時間水素化して N-脱保護し、表題化合物 (0.275 g) を無色の油状物として得た。MS:

$m/z=263$ (M+H). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.25-6.70(m, 4H, Ar-H), 4.70(s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25(m, 1H), 3.10(s, 3H, N-CH₃), 3.03(s, 3H, N-CH₃), 2.94(m, 3H), 1.89(m, 2H), 1.62(m, 3H)。

【0285】

実施例68

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルスルフィニルメチルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドクエン酸塩

30%過酸化水素水溶液(0.015g)を酢酸(2ml)中におけるN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルチオメチルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド(0.070g)の溶液に加え、混合物を30分間攪拌した。酢酸を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させ、残留物を標準条件下でクエン酸塩に変換して表題化合物(0.078g)を白色の粉末として得た。MS: $m/z=646$ (M+H). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, 選択した共鳴) δ 8.21(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.95-7.00(m, 11H), 4.30(m, 1H, Ar-CH₂-S), 3.96(m, 1H, Ar-CH₂-S), 3.22(s, 3H, S-CH₃), 2.51(s, 3H, N-CH₃)。

【0286】

a) t-ブチル4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)ピペリジンカルバメート

テトラヒドロフラン中の1Mボラン溶液(6ml)を0℃でテトラヒドロフラン(20ml)中におけるt-ブチル4-(2-ヒドロキシカルボニルフェニル)ピペリジンカルバメート(0.915g)(ジ-t-ブチルジカーボネートを使用してN-保護し、次にメチルエステルを水酸化リチウムでケン化することにより4-(2-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン[実施例20]から製造した)の溶液に加えた。反応混合物を周囲温度まで加温し、一晚攪拌した。反応混合物をメタノールおよび1N HCl水溶液で急冷し、次にジエチルエーテルで抽出した。有機相を分離し、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで連続して

抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて表題化合物 (0.906 g) を無色の油状物として得た。MS: $m/z=192$ (M-Boc)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.28(m, 4H, Ar-H), 4.75(d, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.05(m, 1H), 2.83(m, 3H), 1.70(m, 5H), 1.49(s, 9H)。

【0287】

b) t-ブチル 4-(2-クロロメチルフェニル)ピペリジンカルバメート
ヘキサクロロアセトン (2.61 g) をトルエン (25 ml) 中におけるトリフェニルホスフィン (0.830 g) および t-ブチル 4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)ピペリジンカルバメート (0.838 g) の溶液に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (6:1のヘキサン:酢酸エチル) により精製して表題化合物 (0.867 g) を無色の油状物として得た。MS: $m/z=210$ (M+H)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.28(m, 4H, Ar-H), 4.75(s, 2H, Ar- CH_2 -Cl), 3.05(m, 1H), 2.83(m, 3H), 1.70(m, 5H), 1.49(s, 9H)。

【0288】

c) 4-(2-メチルチオメチルフェニル)ピペリジン

ナトリウムチオメトキシド (0.220 g)、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド (0.100 g) および t-ブチル 4-(2-クロロメチルフェニル)ピペリジンカルバメート (0.867 g) を窒素下、アセトン (20 ml) 中で化合させ、6時間攪拌し、次に90分間加熱還流した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液およびジエチルエーテルで希釈した。有機相を乾燥し、蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (6:1のヘキサン:酢酸エチル) により精製して t-ブチル 4-(2-メチルチオメチルフェニル)ピペリジンカルバメート (0.471 g) を黄色の油状物として得た。MS: $m/z=222$ (M-Boc)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.18(m, 4H, Ar-H), 3.68(s, 2H, Ar- CH_2 -S), 3.04(m, 1H), 2.80(m, 3H), 2.04(s, 3H, S- CH_3), 1.70(m, 5H), 1.49(s, 9H)。この物質を実施例21dに記載の条件に従ってHClでN-脱保護して4-(2-メチルチオメチルフェニル)ピペリジンを得た。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.30(m, 4H, Ar-H), 3.77(s, 2H), 3.63(m, 2H), 3.10(m, 3H), 2.25(m, 2H), 2.04(s, 3H, S- CH_3), 1.95(m, 2H)。

【0289】

d) N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[2-メチルチオメチルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミド

実施例63に記載の還元的アミノ化条件を使用して4-(2-メチルチオメチルフェニル)ピペリジンをN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)]-4-オキソブチル-N-メチル-3-シアノ-1-ナフタミドと反応させ、生成物を抽出により単離し、精製することなく使用した。MS: $m/z=630$ ($M+H$)。

【0290】

実施例69

N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-エチル-3-シアノ-1-ナフタミド

標準アシル化条件を使用して3-シアノ-1-ナフトエ酸(0.118g)を酸塩化物に変換し、N-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-エチルアミン(0.336g)(アミド還元前のアミンアシル化において塩化アセチルの代わりにエチルクロロホルメートを使用することを除いてN-[(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-[(S)-2-メチルスルフィニルフェニル]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルアミンについて記載した方法に従って製造した)と反応させた。融点115~118℃(分解); 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65(d), 8.10(m), 7.95-7.15(m), 6.50(m), 3.60(s), 3.25-2.95(m), 2.95-2.40(m), 2.40-1.70(m), 1.35(m), 0.9(m); MS APCI, $m/z=646$ (M^+)。

【0291】

実施例70

式IまたはIXの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または生体内で加水分解可能なエステル(以後「化合物X」と称する)の治療的または予防的投与に使用することができる代表的な医薬剤形を下記に例示する:

(i) 錠剤1

mg/錠剤

化合物X	100.0
ラクトース	77.5
ポビドン	15.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0
微結晶性セルロース	92.5
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0</u>
	300.0
(ii) <u>錠剤2</u>	<u>mg/錠剤</u>
化合物X	20.0
微結晶性セルロース	410.0
スターチ	50.0
ナトリウムスターチグリコレート	15.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>5.0</u>
	500.0
(iii) <u>カプセル剤</u>	<u>mg/カプセル</u>
化合物X	5.9
ラクトース	392.9
ラウリル硫酸ナトリウム	<u>1.2</u>
	400.0
(iv) <u>カプセル剤2</u>	<u>mg/カプセル</u>
化合物X	29.6
ラクトース	331.4
ラウリル硫酸ナトリウム	<u>1.0</u>
	362.0
(v) <u>注射剤1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
化合物X (遊離酸形態)	1.0
二塩基性リン酸ナトリウム	12.0
一塩基性リン酸ナトリウム	0.7
塩化ナトリウム	4.5

1.0 N水酸化ナトリウム溶液		適量
(pHを7.0～7.5に調整する)		
注射用水		適量を1 mlまで加える
(vi)	<u>注射剤2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
	化合物X (遊離酸形態)	10.0
	一塩基性リン酸ナトリウム	0.3
	二塩基性リン酸ナトリウム	1.1
	ポリエチレングリコール400	200.0
1.0 N水酸化ナトリウム溶液		適量
(pHを7.0～7.5に調整する)		
注射用水		適量を1 mlまで加える
(vii)	エアゾル剤	
	化合物X	1 g
	5 %エタノールを含むHFA 227またはHFA 134A	

上記医薬組成物はよく知られている製薬技術に従って様々な量およびタイプの活性成分「化合物X」に適応するように変化することは理解されよう。エアゾル剤 (vii) は標準的な計量分配装置と共に使用することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/24 C07D211/34 A61K31/445 C07D211/28 C07D211/26 C07D401/10 C07D211/18 C07D401/04 C07D211/76		International Application No. PCT/GB 99/02178
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 559 538 A (SANOFI ELF) 8 September 1993 (1993-09-08) page 21; examples	1,16
A	EP 0 630 887 A (ZENECA LTD) 28 December 1994 (1994-12-28) cited in the application claim 1; examples	1,16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 September 1999		Date of making of the international search report 08/10/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/GB 99/02178

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EMONDS-ALT X ET AL: "PHARMACOLOGICAL PROFILE AND CHEMICAL SYNTHESIS OF SR 48968, A NON -PEPTIDE ANTAGONIST OF THE NEUROKININ A (NK2) RECEPTOR" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 5, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 925-930, XP002068450 ISSN: 0960-894X compound 13	1, 16
A	EP 0 515 240 A (SANOFI ELF) 25 November 1992 (1992-11-25) page 23; claim 1	1, 16
A	EP 0 428 434 A (SANOFI SA) 22 May 1991 (1991-05-22) claim 1; table I	1, 16
A	EP 0 474 561 A (SANOFI SA) 11 March 1992 (1992-03-11) claim 1; examples 6, 29, 30	1, 16

Form PCT/ISA010 (continuation of previous sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. national application No.

PCT/GB 99/ 02178

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim 16
is directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 99/02178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0559538 A	08-09-1993	FR 2688218 A	10-09-1993
		FR 2688219 A	10-09-1993
		CA 2090785 A	04-09-1993
		WO 9318002 A	16-09-1993
		HU 70167 A	28-09-1995
		JP 6507425 T	25-08-1994
		MX 9301158 A	01-09-1993
		US 5674881 A	07-10-1997
EP 0630887 A	28-12-1994	US 5773620 A	30-06-1998
		AT 182583 T	15-08-1999
		AU 673063 B	24-10-1996
		AU 6320394 A	15-12-1994
		CA 2124048 A	25-11-1994
		CN 1098094 A	01-02-1995
		DE 69419667 D	02-09-1999
		FI 942381 A	25-11-1994
		HU 70445 A	30-10-1995
		IL 109734 A	24-09-1998
		IL 120895 A	24-09-1998
		JP 6340625 A	13-12-1994
		NO 941906 A	25-11-1994
		NZ 260566 A	26-07-1996
		US 5654299 A	05-08-1997
EP 0515240 A	25-11-1992	FR 2676054 A	06-11-1992
		AT 158574 T	15-10-1997
		AU 657321 B	09-03-1995
		AU 1591892 A	05-11-1992
		CA 2067924 A	04-11-1992
		CS 9201328 A	18-11-1992
		DE 69222352 D	30-10-1997
		DE 69222352 T	09-04-1998
		DK 515240 T	11-05-1998
		ES 2109987 T	01-02-1998
		FI 921950 A	04-11-1992
		GR 3025277 T	27-02-1998
		HU 65273 A, B	02-05-1994
		IL 101762 A	16-10-1996
		JP 5140103 A	08-06-1993
		MX 9202026 A	01-11-1992
		NO 178572 B	15-01-1996
		NZ 242584 A	27-04-1995
		RU 2089547 C	10-09-1997
		US 5606065 A	25-02-1997
		US 5411971 A	02-05-1995
EP 0428434 A	22-05-1991	FR 2654100 A	10-05-1991
		FR 2663329 A	20-12-1991
		AU 668018 B	18-04-1996
		AU 5924594 A	02-06-1994
		AU 649973 B	09-06-1994
		AU 6583890 A	23-05-1991
		CA 2029275 A	07-05-1991
		FI 97540 B	30-09-1996
		FI 952956 A	15-06-1995
		FI 952957 A	15-06-1995
		FI 980227 A	02-02-1998

Form PCT/ISA/210 (current family sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 99/02178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0428434 A		IL 96241 A	31-03-1996
		IL 111292 A	31-03-1996
		JP 3206086 A	09-09-1991
		LV 10713 A	20-06-1995
		LV 10713 B	20-10-1995
		MX 9203638 A	01-09-1992
		NO 177299 B	15-05-1995
		NO 950239 A, B,	07-05-1991
		NO 950240 A, B,	07-05-1991
		PL 166565 B	30-06-1995
		PL 166582 B	30-06-1995
		PT 95790 A	13-09-1991
		RU 2084453 C	20-07-1997
		US 5686609 A	11-11-1997
		US 5618938 A	08-04-1997
		US 5317020 A	31-05-1994
		PL 165758 B	28-02-1995
		PL 165854 B	28-02-1995
EP 0474561 A	11-03-1992	FR 2666335 A	06-03-1992
		FR 2678267 A	31-12-1992
		AT 174332 T	15-12-1998
		AU 657272 B	09-03-1995
		AU 8354291 A	12-03-1992
		CA 2050639 A, C	06-03-1992
		CS 9102724 A	18-03-1992
		DE 69130597 D	21-01-1999
		DE 69130597 T	20-05-1999
		ES 2127722 T	01-05-1999
		FI 914174 A, B,	06-03-1992
		HU 9500521 A	30-10-1995
		IL 99320 A	31-07-1995
		JP 2620435 B	11-06-1997
		JP 4261155 A	17-09-1992
		LT 585 A, B	27-12-1994
		LV 10606 A	20-04-1995
		LV 10606 B	20-04-1996
		NO 177226 B	02-05-1995
		NZ 239661 A	27-06-1994
		PL 167994 B	30-12-1995
		PT 98849 A, B	31-07-1992
		SG 47703 A	17-04-1998
		RU 2070196 C	10-12-1996
		US 5350852 A	27-09-1994
		US 5236921 A	17-08-1993
		MX 9102003 A	01-12-1992

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)
A 6 1 K 31/4545		A 6 1 K 31/4545	
31/506		31/506	
A 6 1 P 1/08		A 6 1 P 1/08	
25/04		25/04	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 C 233/73		C 0 7 C 233/73	
233/76		233/76	
C 0 7 D 211/18		C 0 7 D 211/18	
211/26		211/26	
211/28		211/28	
211/32		211/32	
211/34		211/34	
211/76		211/76	
211/84		211/84	
401/04		401/04	
401/10		401/10	
(31) 優先権主張番号	9 8 2 1 7 0 3 . 7		
(32) 優先日	平成10年10月7日(1998. 10. 7)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		
(31) 優先権主張番号	9 9 0 9 8 4 0 . 2		
(32) 優先日	平成11年4月30日(1999. 4. 30)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	キース・ラッセル		
	アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437.		
	ウィルミントン. ビー・オー・ボックス		
	15437. コンコードバイク1800		

(72)発明者 アショクマール・ピークカッパー・シェン
ヴィ

アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437.

ウィルミントン. ピー・オー・ボックス

15437. コンコードバイク1800

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC06 DD01 EE01 FF05
FF15

4C063 AA01 BB01 BB05 CC10 CC29
DD03 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA07
MA04 NA14 ZA05 ZA08 ZA12
ZA59 ZA81 ZB11 ZC42

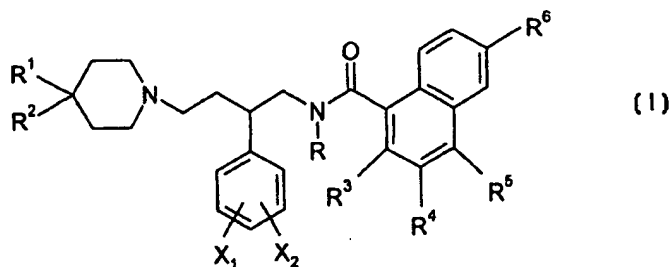
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA08
HA14 MA04 NA14 ZA05 ZA12
ZA59 ZB11 ZC42

4H006 AA01 AB20 AB21 BJ50 BM30
BM73 BV72



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 211/24, 211/34, A61K 31/445, C07D 211/28, 211/26, 401/10, 211/18, 401/04, 211/76		A1	(11) International Publication Number: WO 00/02859
(21) International Application Number: PCT/GB99/02178		(43) International Publication Date: 20 January 2000 (20.01.00)	
(22) International Filing Date: 7 July 1999 (07.07.99)		(74) Agent: DENERLEY, Paul, Millington; Global Intellectual Property, AstraZeneca PLC, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).	
(30) Priority Data: 9814886.9 10 July 1998 (10.07.98) GB 9821699.7 7 October 1998 (07.10.98) GB 9821703.7 7 October 1998 (07.10.98) GB 9909840.2 30 April 1999 (30.04.99) GB		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).		Published With international search report.	
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BERNSTEIN, Peter, Robert [US/US]; 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). DEDINAS, Robert, Frank [US/US]; 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). RUSSELL, Keith [GB/US]; 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SHENVI, Ashokkumar, Bhikkappa [US/US]; 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).			

(54) Title: **N-SUBSTITUTED NAPHTHALENE CARBOXAMIDES AS NEUROKININ-RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract

A compound of formula (I) wherein: R is alkyl; R¹ is optionally substituted phenyl, 2-oxo-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl, or 2-oxo-1-piperidinyl; R² is hydrogen, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxycarbonyl, alkanoylamino, acyl, alkyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl where the alkyl groups are the same or different, hydroxy, thioacyl, thiocarbamoyl, N-alkylthiocarbamoyl, or N,N-dialkylthiocarbamoyl where the alkyl groups are the same or different. X₁ and X₂ are independently hydrogen or halo, provided that at least one of X₁ or X₂ is halo; and R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are independently hydrogen, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, or alkylsulfonyl are antagonists of at least one tachykinin receptor and are useful in the treatment of depression, anxiety, asthma, pain, inflammation, urinary incontinence and other disease conditions. Processes for their preparation are described, as are compositions containing them and their use.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

N-SUBSTITUTED NAPHTHALENE CARBOXAMIDES AS NEUROKININ-RECEPTOR ATAGONISTS

This invention relates to N-substituted naphthalenecarboxamides, to pharmaceutical compositions containing such compounds, as well as to their uses and to processes for their preparation. These compounds antagonise the pharmacological actions of the endogenous neuropeptide tachykinins known as neurokinins and are useful whenever such antagonism is desired.

Tachykinins are a family of neuropeptides which share a common C-terminal amino acid sequence. Mammalian tachykinins include substance P (SP), neurokinin A (NKA) and neurokinin B (NKB). In addition there are at least two N-terminally extended forms of NKA designated as neuropeptide Y and neuropeptide K. The tachykinins are distributed widely in the peripheral and central nervous systems. At least three receptor types are known for the three principal tachykinins and based upon their relative selectivities favouring the agonists SP, NKA and NKB, the receptors are classified as NK1 (neurokinin 1), NK2 (neurokinin 2) and NK3 (neurokinin 3) receptors, respectively.

As stated above, SP, NKA and NKB are found within the central nervous system. SP is frequently co-localised with NKA. In the peripheral nervous system, NKA and SP are predominantly located in the endings of capsaicin-sensitive primary afferent neurones. A second major source of tachykinins in the periphery is in neuronal cell bodies of the myenteric and submucous plexuses of the gastrointestinal tract. Other neuronal sources include the neurones innervating the salivary glands and a small proportion of intramural neurones in the urinary bladder. Tachykinin-like immunoreactivity has been demonstrated in several other locations including the endocrine cells of the gut, parenchymal cells in the carotid body, chromaffin cells of the adrenal gland, cells of the anterior pituitary, eosinophils and vascular endothelial cells. Human lymphocytes have also been shown to produce substance P.

An important action of tachykinins is neuronal stimulation which is thought to underlie their actions in the CNS, e.g. the excitation of second-order sensory neurones in the spinal cord, the activation of spinal reflexes and induction of pain, the induction of central neurochemical responses such as stimulation of dopamine metabolism, autonomic responses and modulation of salt and water intake. In the periphery, neuronal stimulation by tachykinins

leads to facilitation of transmitter release, e.g. contraction of the guinea-pig ileum is mediated partly by neurogenic mechanisms and partly by direct effects.

Tachykinins modulate neuronal activity in sympathetic ganglia. Tachykinins released from collaterals of primary afferent neurones act as mediators of slow excitatory postsynaptic potentials. Central administration of SP and NKA induce tachycardia and an increase in blood pressure in rats via activation of sympathetic nerve activity.

Tachykinins produce an endothelium-dependent vasodilatation which is measurable *in vivo* as a transient hypotension following i.v. infusion. The effect is mediated via NK₁ receptors located on endothelial cells and is thought to involve the release of nitric oxide.

10 Tachykinin-mediated stimulation of endothelial cells also induces their proliferation, migration and angiogenesis, indicating a possible role in growth and repair. In certain blood vessels tachykinins induce vasoconstriction e.g. via the NK₂ and NK₃ receptors in the rabbit pulmonary artery and the rat hepatic portal vein respectively.

Smooth muscle contraction mediated by tachykinins appears to be predominantly due to a direct spasmogenic effect on the muscle. The combination of this direct effect with the tachykinin-stimulated release of tachkinins from nerve endings forms the basis for their status as excitatory neurotransmitters in the airways, intestine and urinary tract. In human bronchus, urinary bladder, urethra and colon the NK₂ receptor is the mediator of this stimulatory response. Tachykinins can also induce smooth muscle relaxation via a NK₁ receptor-mediated stimulation of prostanoid production in airway epithelial cells.

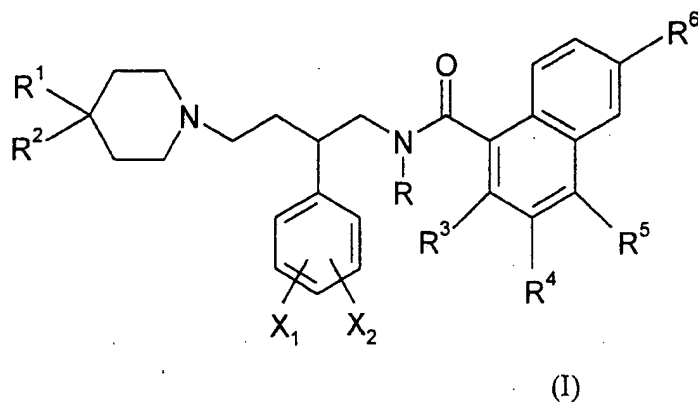
SP, NKA and/or NKB have been implicated in the pathology of numerous diseases including asthma, allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary hypertension, airway reactivity, cough, cold, urticaria, inflammation (including neurogenic inflammation), pain, various pain states (including neuropathic pain, visceral pain, ocular pain), migraine, tension headache, angiogenesis, rheumatoid arthritis, psychoses including depression and anxiety, including major depressive disorders, major depressive disorders with anxiety, cognitive disorders, movement disorder, bipolar disorders, substance use disorders, stress disorders, sleep disorders, motion sickness, panic attacks and social phobia, mania, hypomania, aggressive behaviour, pre-menstrual tension and associated appetite disorders, memory loss, emesis, (including ondansetron-resistance emesis), hypertension, oedema, Huntingdon's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, neuronal injury such as stroke,

epilepsy, spinal cord disorder, Parkinson's Disease, gastrointestinal-hypermotility, 'gastric asthma', gastroesophageal reflux disease, Crohn's disease, gastric emptying disorders, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel syndrome, bladder hypermotility, urinary incontinence, cystitis, obesity, bulimia nervosa, cancer, parathyroid hormone deficiency, bone loss, mammalian hair growth, sexual dysfunction, tardive dyskinesia, renal disorders, skin disorders and itch (for example atopic dermatitis and psoriasis).

Examples of reviews covering the use of tachykinin antagonists in various of these disease conditions are: Maggi, CA., Patacchini, R, Rovero, P and Giachetti, A (1993).
 10 Tachykinin receptors and tachykinin receptor antagonists *J Auton, Pharmacol.* **13**, 23-93; McLean, S. (1996), Nonpeptide antagonists of the NK₁ tachykinin receptor *Med. Res. Rev.* **16**, 297-317; Raffa RB, Possible role(s) of neurokinins in CNS development and neurodegenerative or other disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* **22(6)**:789-813, 1998 Oct; Holzer P, Implications of tachykinins and calcitonin gene-related peptide in
 15 inflammatory bowel disease *Digestion.* **59(4)**:269-83, 1998 Jul-Aug; Maggi CA, Tachykinins as peripheral modulators of primary afferent nerves and visceral sensitivity. *Pharmacological Research.* **36(2)**:153-69, 1997 Aug; Kudlacz EM, Expert Opinion. *Invest. Drugs* (1998), **7(7)**, 1055-62; and von Sprecher et al, *Drugs* (1998), **1(1)**, 73-91.

The N-substituted naphthalenecarboxamide compounds of the present invention are
 20 antagonists of at least one of the tachykinin receptors and are of value in treating implicated disease conditions. In particular the compounds have a high degree of NK1 and/or NK2 receptor antagonist activity. Additionally, by manipulation of the substituents on the naphthalene and piperidine rings of the formula (I) hereinbelow, the ratio of activity at the NK1 and NK2 receptors can be modified, affording compounds that are predominantly active
 25 at either NK1 or NK2 receptors, or affording compounds with a balanced activity and, as such, are particularly useful when combined antagonism of both receptors is desired. In particular preferred compounds of the present invention also possess a high degree of NK1 and/or NK2 antagonism upon oral administration.

Accordingly, the present invention provides the compounds of the formula (I):



5

wherein:

R is alkyl;

R¹ is optionally substituted phenyl, 2-oxo-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl, or 2-oxo-1-piperidinyl;

10 R² is hydrogen, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxy carbonyl, alkanoylamino, acyl, alkyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl where the alkyl groups are the same or different, hydroxy, thioacyl, thiocarbamoyl, N-alkylthiocarbamoyl, or N,N-dialkylthiocarbamoyl where the alkyl groups are the same or different.

X₁ and X₂ are independently hydrogen or halo, provided that at least one of X₁ or X₂ is halo;

15 and

R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are independently hydrogen, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, or alkylsulfonyl, provided that at least one of R³, R⁴, R⁵, and R⁶ is not hydrogen;

and pharmaceutically acceptable salts and in vivo hydrolysable precursors thereof.

20 "Alkyl" means a saturated aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and having about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkyl chain.

Preferred alkyl groups are the lower alkyl groups which are those alkyl groups having from 1 to about 6 carbons, for example C₁₋₆alkyl. "Acyl" means an alkylcarbonyl group for
 25 example C₁₋₆alkanoyl. "Thioacyl" means an alkylthiocarbonyl group for example

C₁₋₆alkylthiocarbonyl.

R is alkyl for example C₁₋₆alkyl such as methyl, ethyl or n-propyl. Preferably R is methyl so that in one aspect the present invention provides the compounds of the formula (I) wherein R is methyl and the pharmaceutically acceptable salts thereof. In a further aspect the
5 present invention provides the compounds of the formula (I) wherein R is methyl, R¹, X₁ and X₂ are as hereinabove defined; and R² is hydrogen, acyl, alkyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, hydroxy, thioacyl, thiocarbamoyl, N-alkylthiocarbamoyl or N,N-dialkylthiocarbamoyl, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one aspect R¹ is optionally substituted phenyl. Suitable substituents for the phenyl
10 ring include:

alkyl such as C₁₋₆alkyl for example methyl or ethyl; alkylthio such as C₁₋₆alkylthio for example methylthio or ethylthio; alkylsulfinyl such as C₁₋₆alkylsulfinyl for example methylsulfinyl, ethylsulfinyl or propylsulfinyl; alkylsulfonyl such as C₁₋₆alkylsulfonyl for example methylsulfonyl or ethylsulfonyl; hydroxy; alkoxy such as C₁₋₆alkoxy for example
15 methoxy or ethoxy; amino; halo for example fluoro, chloro, bromo or iodo; carboxy; alkoxycarbonyl such as C₁₋₆alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl; nitro; alkylamino such as C₁₋₆alkylamino for example methylamino or ethylamino; di-alkylamino (wherein the alkyl groups may be the same or different) such as di-C₁₋₆alkylamino for example dimethylamino; trifluoromethyl; carbamoyl; alkylcarbamoyl such as C₁₋₆alkylcarbamoyl for
20 example methylcarbamoyl; di-alkylcarbamoyl (wherein the alkyl groups may be the same or different) such as di-C₁₋₆alkylcarbamoyl for example dimethylcarbamoyl; trifluoromethylthio; trifluoromethylsulfinyl; trifluoromethylsulfonyl; alkanesulfonamido such as C₁₋₆alkanesulfonamido for example methanesulfonamido; alkanoyl such as C₁₋₆alkanoyl for example acetyl; succinamido; N-alkoxy, N-alkylamino such as N-C₁₋₆alkoxy,
25 N-C₁₋₆alkylamino for example N-methoxy, N-methylamino; alkanoylamino such as C₁₋₆alkanoylamino for example acetamido or propionamido; ureido; alkylureido such as C₁₋₆alkylureido for example methylureido (MeNHCONH-) di-alkylureido such as di-C₁₋₆alkylureido for example dimethylureido; alkylsulfonyloxy such as C₁₋₆alkylsulfonyloxy for example methylsulfonyloxy; 2-oxopyrrolidino; N-oxo-N,N-dialkylamino such as N-oxo-
30 N,N-di-C₁₋₆alkylamino for example N-oxo-N,N-dimethylamino; alkoxycarbonylamino such as

C₁₋₆alkoxycarbonylamino for example methoxycarbonylamino; alkoxycarbonylcarbonylamino such as C₁₋₆alkoxycarbonylcarbonylamino for example methoxycarbonylcarbonylamino; alkylcarbamoylelkoxy such as C₁₋₆alkylcarbamoylelC₁₋₆alkoxy for example methylcarbamoylel-methoxy; dialkylcarbamoylelC₁₋₆alkoxy such as di-C₁₋₆ alkylcarbamoylelalkoxy for example
 5 dimethylcarbamoylelmethoxy; and C₁₋₆alkyl for example methyl substituted by any of the hereinabove substituents for example methylsulfinylmethyl.

In one aspect R¹ is a phenyl group substituted in the ortho-position and in a preferred aspect the ortho-substituent is C₁₋₆alkylthio for example methylthio; C₁₋₆alkylsulfinyl for example methylsulfinyl, ethylsulfinyl or propylsulfinyl; C₁₋₆alkylsulfonyl for example
 10 methylsulfonyl or ethylsulfonyl; trifluoromethylthio; trifluoromethylsulfinyl; C₁₋₆alkanesulfonamido for example methanesulfonamido; C₁₋₆alkanoyl for example acetyl or propionyl; C₁₋₆alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl; succinamido; carbamoylel; C₁₋₆alkylcarbamoylel for example methylcarbamoylel; di-C₁₋₆alkylcarbamoylel for example dimethylcarbamoylel; hydroxy; C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcarbamoylel for example N-methoxy,
 15 N-methylcarbamoylel; C₁₋₆alkanoylamino for example acetilamino; ureido, C₁₋₆alkylureido for example methylureido; di-C₁₋₆alkylureido for example dimethylureido; amino; C₁₋₆alkylamino for example methylamino or ethylamino; di-C₁₋₆alkylamino for example dimethylamino; C₁₋₆alkyl-sulfonyloxy for example methylsulfonyloxy; 2-oxopyrrolidino; N-oxo-N,N-di-C₁₋₆alkylamino for example N-oxo-N,N-dimethylamino;
 20 C₁₋₆alkoxycarbonylamino for example methoxycarbonylamino; C₁₋₆alkoxycarbonylcarbonylamino for example methoxycarbonylcarbonylamino; C₁₋₆alkylcarbamoylelalkoxy for example methylcarbamoylelmethoxy; di-C₁₋₆alkylcarbamoylelalkoxy for example dimethylcarbamoylelmethoxy; or methylsulfinylmethyl. In addition to the ortho-substituent, the phenyl group may have further
 25 substituents.

In a further aspect the ortho-substituent is C₁₋₆alkylthio for example methylthio; C₁₋₆alkylsulfinyl for example methylsulfinyl, ethylsulfinyl or propylsulfinyl; C₁₋₆alkylsulfonyl for example methylsulfonyl or ethylsulfonyl; trifluoromethylthio; trifluoromethylsulfinyl; C₁₋₆alkanesulfonamido for example methanesulfonamido;

C₁₋₆alkanoyl for example acetyl or propionyl; C₁₋₆alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl; succinamido; carbamoyl; C₁₋₆alkylcarbamoyl for example methylcarbamoyl; di-C₁₋₆alkylcarbamoyl for example dimethylcarbamoyl; C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcarbamoyl for example N-methoxy, N-methylcarbamoyl; C₁₋₆alkanoylamino for
 5 example acetylamino; ureido, C₁₋₆alkylureido for example methylureido; di-C₁₋₆alkylureido for example dimethylureido; amino; C₁₋₆alkylamino for example methylamino or ethylamino; or di-C₁₋₆alkylamino for example dimethylamino. In addition to the ortho-substituent, the phenyl group may have further substituents.

Suitable further substituents, which are optional, for the ortho-substituted phenyl ring
 10 include C₁₋₆alkyl for example methyl or ethyl; C₁₋₆alkylthio for example methylthio or ethylthio; C₁₋₆alkylsulfinyl for example methylsulfinyl, ethylsulfinyl or propylsulfinyl; C₁₋₆alkylsulfonyl for example methylsulfonyl or ethylsulfonyl; C₁₋₆alkoxy for example methoxy, ethoxy or propoxy; halo for example bromo, fluoro, chloro or iodo; carboxy; C₁₋₆alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl; C₁₋₆alkanoyl for example acetyl
 15 or propionyl; nitro; amino; C₁₋₆alkylamino for example methylamino or ethylamino; di-C₁₋₆alkylamino where the alkyl groups may be the same or different, for example dimethylamino; trifluoromethyl; CF₃S(O)_x wherein x is 0 to 2, for example trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl or trifluoromethylsulfonyl; C₁₋₆alkanoylamino for example acetylamino or propionylamino; C₁₋₆alkylsulphonamido for example
 20 methylsulphonamido; ureido; C₁₋₆alkylureido for example methylureido (MeNHCONH-), di-C₁₋₆alkylureido for example dimethylureido (Me₂NCONH-); carbamoyl; C₁₋₆alkylcarbamoyl for example methylcarbamoyl; di-C₁₋₆alkylcarbamoyl where the alkyl groups may be the same or different, for example dimethylcarbamoyl; and C₁₋₆alkyl for example methyl substituted by any of the hereinabove substituents. Another suitable further
 25 substituent for the ortho-substituted ring is hydroxy.

In one aspect, suitable further substituents for a phenyl group already substituted in the ortho-position are C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkoxy, amino, halo, carboxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, nitro, N-C₁₋₆alkylamino, N,N-di-C₁₋₆alkylamino (where the alkyl groups may be the same or different), trifluoromethyl, C₁₋₆alkylthio, carbamoyl,
 30 N-C₁₋₆alkylcarbamoyl and N,N-di-C₁₋₆alkylcarbamoyl (where the alkyl groups may be the same or different), C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanesulfonamido, trifluoromethylthio,

trifluoromethylsulfinyl, hydroxy, ureido, C₁₋₆alkylureido and di-C₁₋₆alkylureido. Preferably these further substituents are at the 4-position of the phenyl group.

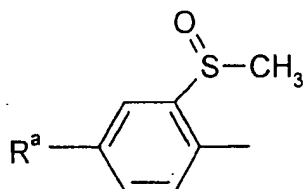
Preferred values for the ortho-substituent are methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, methylsulfonyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl, methanesulfonamido, acetyl, methoxycarbonyl, succinamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, N-methoxy, N-methylcarbamoyl, acetylamino, ureido, methylureido, dimethylureido, amino, methylamino and dimethylamino.

In particular the ortho-substituent is methylsulfinyl, methylsulfonyl, methylureido, dimethylureido, amino, methylamino or dimethylamino. Of these methylsulfinyl is particularly preferred.

Favourably the ortho-substituted phenyl ring is not substituted further or is substituted by up to three optional substituents. In particular the ortho-substituted phenyl ring is not substituted further or is substituted at the 4-position, that is the position para- to the bond with the piperidine ring, so forming a 2, 4-disubstituted phenyl group, preferably a 2-MeSO₂, 4-substituted phenyl group.

Preferred substituents, if present, for the ortho-substituted phenyl ring, are methyl, methoxy, acetyl, acetylamino, methoxycarbonyl, methanesulfonylamino, methylsulfinyl, methylsulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl, bromo, fluoro, chloro, hydroxy, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, methylureido and dimethylureido. In particular these preferred substituents may be at the 4-position of the phenyl ring.

A preferred class of compounds is that wherein R¹ is of the formula (Ia):



(Ia)

wherein R^a is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkoxy, amino, halo, carboxy, C₁₋₆alkanoyloxy, nitro, N-C₁₋₆alkylamino, di-C₁₋₆alkylamino, trifluoromethyl,

C₁₋₆alkylthio, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl and di-C₁₋₆alkylcarbamoyl; and R² is hydrogen. More preferably, R^a is hydrogen, C₁₋₆alkoxy for example methoxy or ethoxy, halo for example bromo, chloro or fluoro, C₁₋₆alkylsulfinyl for example methylsulfinyl or carboxy.

In one aspect R^a is hydrogen or C₁₋₆alkoxy.

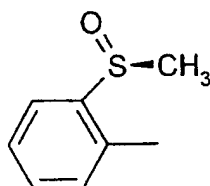
5 In another aspect R^a is hydrogen, C₁₋₆alkoxy or halo.

More particularly R^a is hydrogen, methoxy or fluoro.

In a particularly preferred aspect R^a is hydrogen.

In another particularly preferred aspect R^a is methoxy.

The compounds of the invention have a number of chiral centres. It is preferred that
10 the ortho-methylsulfinyl substituent, if present, has the stereochemistry depicted in formula (Ib):



(Ib)

15 That is the S-stereochemistry according to the Cahn-Prelog-Ingold sequence rules.

Preferred values for R¹ are therefore 2(S)-methylsulfinylphenyl and

4-methoxy-2(S)-methylsulfinylphenyl.

In another aspect R¹ is 2-oxotetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl.

In a further aspect R¹ is 2-oxo-1-piperidinyl.

20 R² is hydrogen; acyl such as C₁₋₆alkanoyl for example acetyl or propionyl; alkyl such as C₁₋₆alkyl for example methyl or ethyl; carbamoyl; N-alkylcarbamoyl such as C₁₋₆alkylcarbamoyl for example methylcarbamoyl or ethylcarbamoyl; N,N-dialkylcarbamoyl such as di-C₁₋₆alkylcarbamoyl for example dimethylcarbamoyl; hydroxy; thioacyl such as C₁₋₆alkylthiocarbonyl for example methylthiocarbonyl; thiocarbamoyl (NH₂CS-);

25 N-alkylthiocarbamoyl such as C₁₋₆alkylthiocarbamoyl for example methylthiocarbamoyl (MeNHCS-); N,N-dialkylthiocarbamoyl such as di-C₁₋₆alkylthiocarbamoyl for example dimethylthiocarbamoyl (Me₂NCS-); alkoxy such as C₁₋₆alkoxy for example methoxy or ethoxy; alkanoyloxy such as C₁₋₆ alkanoyloxy for example acetyloxy or propionoxy;

alkoxycarbonyl such as C₁₋₆alkoxycarbonyl for example methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl; or alkanoylamino such as C₁₋₆alkanoylamino for example acetylamino.

In one aspect R² is hydrogen, acyl, alkyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, hydroxy, thioacyl, thiocarbamoyl, N-alkylthiocarbamoyl or
5 N,N-dialkylthiocarbamoyl.

In a preferred aspect R² is hydrogen, hydroxy, methoxycarbonyl, methylcarbamoyl or dimethylcarbamoyl. When R¹ is optionally substituted phenyl, preferably R² is hydrogen or hydroxy, most preferably hydrogen. When R¹ is 2-oxo-tetrahydro-1-(2H)-pyrimidinyl or 2-oxo-1-piperidinyl, preferably R² is hydrogen, methoxycarbonyl, methylcarbamoyl or
10 dimethylcarbamoyl. In another aspect when R¹ is 2-oxo-tetrahydro-1-(2H)-pyrimidinyl or 2-oxo-1-piperidinyl, R² is hydrogen or N-C₁₋₆alkylcarbamoyl for example methylcarbamoyl.

Ph-X₁,X₂ is phenyl mono-or di-substituted by halo. Preferably halo is chloro or fluoro and in particular Ph-X₁,X₂ is 4-chloro, 4-fluoro, 3,4-difluoro or 3,4-dichloro. Of these 3,4-dichloro is most preferred.

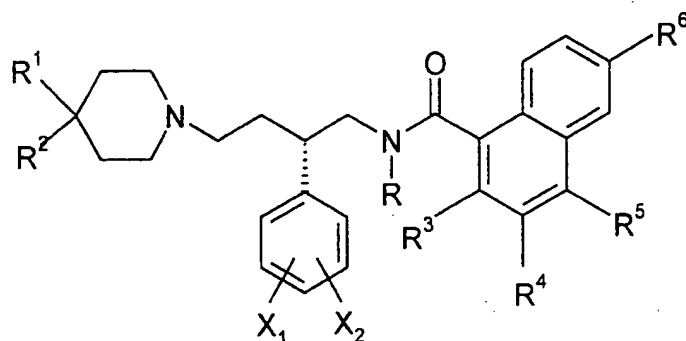
15 R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently hydrogen, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or alkylsulfonyl (for example C₁₋₆alkylsulfonyl) with the proviso that at least one of R³-R⁶ is not hydrogen. Preferably R³ is hydrogen. Preferably R⁴ is cyano, nitro or methylsulfonyl. Preferably R⁵ is hydrogen or cyano. Preferably R⁶ is hydrogen, cyano or nitro.

20 More preferably R³ and R⁶ are hydrogen, R⁴ is cyano or nitro, and R⁵ is hydrogen or cyano.

Most preferably R³, R⁵ and R⁶ are hydrogen and R⁴ is cyano or nitro, in particular cyano so forming the 3-cyano-naphth-1-yl group.

The compounds of the present invention possess a number of chiral centres, at
25 -CH(Ph-X₁,X₂)-, and possibly in the optional substituents (for example the MeSO-substituent) on the phenyl groups if present. The present invention covers all isomers, diastereoisomers, atropisomers and mixtures thereof that antagonise tachykinins.

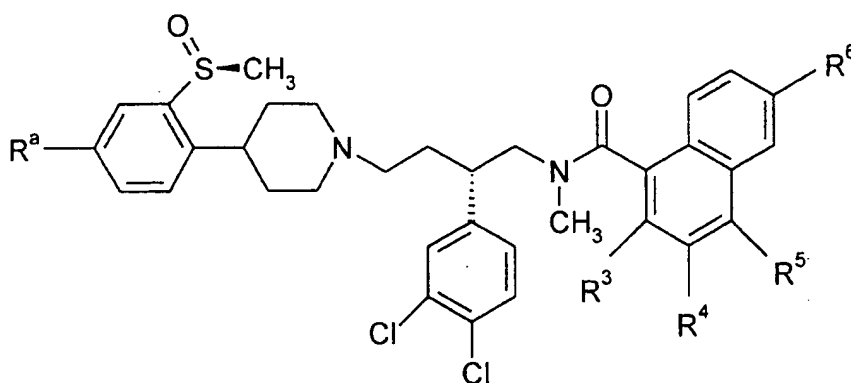
The preferred configuration at -CH(Ph-X₁,X₂)- is shown in formula (Ic) hereinbelow:



(Ic)

A preferred class of compounds is that of the formula (II):

5



wherein R^a is hydrogen, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} alkylsulfinyl or carboxy; R^3 is hydrogen; R^4 is cyano or nitro; R^5 is hydrogen or cyano; and R^6 is hydrogen. In particular R^a is hydrogen,
 10 methoxy or fluoro; R^3 , R^5 and R^6 are all hydrogen and R^4 is cyano or nitro, preferably cyano.

Particular compounds of this invention include those of the Examples hereinbelow.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include those made with inorganic or organic acids which afford a physiologically acceptable anion, such as with, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, methanesulfonic,
 15 sulfamic, para-toluenesulfonic, acetic, citric, lactic, tartaric, malonic, fumaric, maleic, malic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, cyclohexylsulfamic, salicylic and quinic acids.

In vivo hydrolysable precursors include in vivo hydrolysable esters, amides and carbamates which hydrolyse in the animal (e.g. human) body to produce the parent compound. Such precursors, for example esters, amides and carbamates, can be identified by

administering, for example intravenously to a test animal, the compound under test and by subsequently examining the test animal's body fluids. Suitable in vivo hydrolysable precursors include esters of carboxy (R^xOOC-) and of hydroxy (R^yCOO-).

In order to use a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or
5 an in-vivo hydrolysable precursor thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable
10 salt or an in-vivo hydrolysable precursor and pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in standard manner for the disease condition that it is desired to treat, for example by oral, topical, parenteral, buccal, nasal, vaginal or rectal administration or by inhalation or insufflation. For these purposes the compounds of this invention may be formulated by means known in the art
15 into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols or nebulisers for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

20 In addition to the compounds of the present invention the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially) with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to herein.

The pharmaceutical compositions of this invention will normally be administered to
25 humans so that, for example, a daily dose of 0.01 to 25 mg/kg body weight (and preferably of 0.1 to 5 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease condition being treated according to principles known in the art.

30 Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention. For example a tablet or capsule for oral administration may conveniently contain

up to 250 mg (and typically 5 to 100 mg) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof. In another example, for administration by inhalation, a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof may be
5 administered in a daily dosage range of 5 to 100 mg, in a single dose or divided into two to four daily doses. In a further example, for administration by intravenous or intramuscular injection or infusion, a sterile solution or suspension containing up to 10% w/w (and typically 5% w/w) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof may be used.

10 Therefore in a further aspect, the present invention provides a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body.

In yet a further aspect the present invention provides a method of treating a disease condition wherein antagonism of at least one tachykinin receptor is beneficial which
15 comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof. The present invention also provides the use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof in the preparation of a medicament for use in a disease condition wherein antagonism of at least one
20 tachykinin receptor is beneficial. In particular the present invention provides a method of treating a disease condition wherein antagonism of the NK1 and/or NK2 receptors is beneficial.

In particular the present invention provides a method of treating asthma which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the
25 formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof.

In particular the present invention provides a method of treating chronic obstructive pulmonary disease which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof.

In particular the present invention provides a method of treating pain which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof.

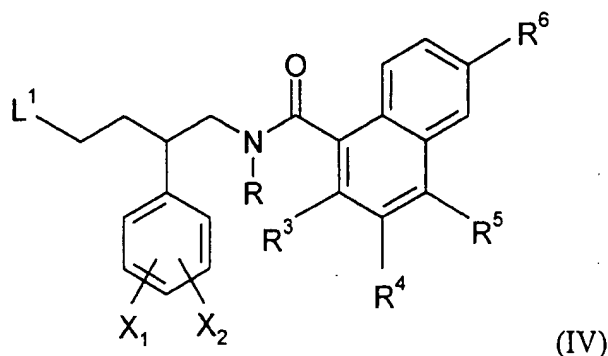
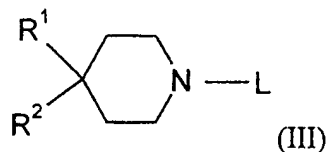
In particular the present invention provides a method of treating depression which
5 comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof.

In particular the present invention provides a method of treating urinary incontinence which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable
10 precursor thereof.

In another aspect the present invention provides a process for preparing a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof which process comprises:

a) reacting a compound of the formula (III) with a compound of the formula (IV):

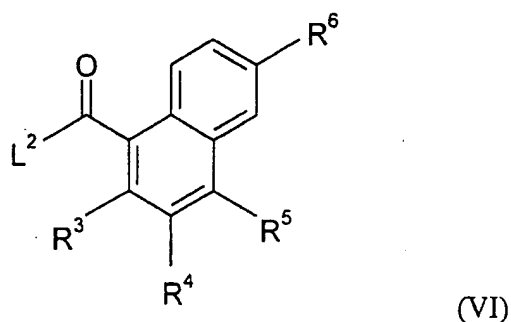
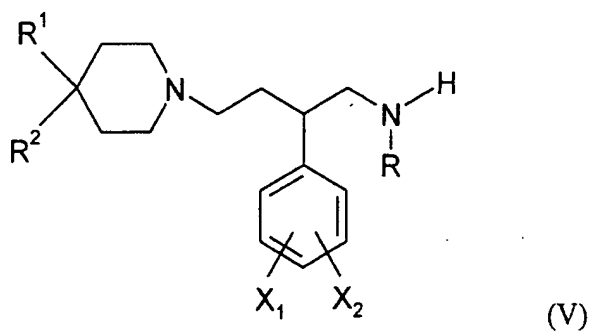
15



20

wherein R, R¹-R⁶, X₁ and X₂ are as hereinbefore defined; and L and L¹ are groups such that reductive amination of the compounds of the formulae (III) and (IV) forms a N-C bond; or

b) reacting a compound of the formula (V) with a compound of the formula (VI):



5

wherein R¹-R⁶, R², X₁ and X₂ are as hereinbefore defined; and L² is a leaving group;
 wherein any other functional group is protected, if necessary, and:

- i) removing any protecting groups;
- ii) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor.

10

Protecting groups may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question, and may be introduced and removed by conventional methods; see for example: Theodora W. Greene et al., Wiley (1991), *Protective Groups in Organic Chemistry*; J F W
 15 McOmie, Plenum Press (1973) and Kocienski, Philip J, Georg Thieme Verlag (1994), *Protecting Groups*. Methods of removal are chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

It will also be appreciated that certain of the various optional substituents in the compounds of the formula (I) may be introduced by standard aromatic substitution reactions
 20 or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately

following the processes described hereinabove. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art.

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared from the corresponding acid in conventional manner. Non-pharmaceutically acceptable salts may be useful as intermediates
5 and as such are another aspect of the present invention.

In vivo hydrolysable precursors may be prepared from the corresponding functional derivative in conventional manner at any convenient stage of the synthesis.

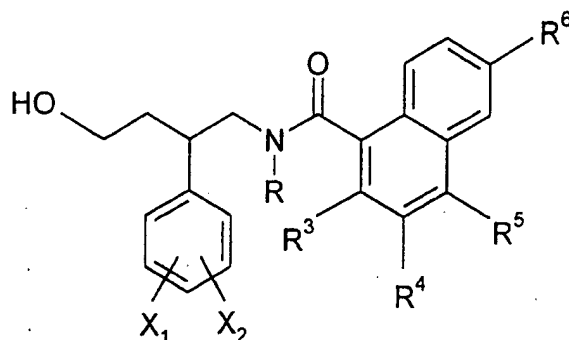
It is well known in the art how to prepare optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form or by synthesis from optically-active starting materials) and
10 how to determine the tachykinin antagonist properties by the standard tests known in the art and those described hereinafter.

The compounds of the formulae (III) and (IV) are reacted under conditions of reductive amination. Typically in the compounds of the formula (III) L is hydrogen.

Typically in the compounds of the formula (IV) L¹ is an oxo group so forming an
15 aldehyde moiety (i.e. L¹ and the carbon atom to which is joined are OHC-). The reaction is typically performed at a non-extreme temperature, for example 0 - 100°C, suitably ambient temperature in a substantially inert solvent for example methanol or dichloromethane. Typical reducing agents include borohydrides such as sodium cyanoborohydride.

In an alternative, in the compounds of the formula (IV), L¹ is a leaving group such as
20 halo for example chloro or bromo or is a sulfonate for example methanesulfonate or p-toluenesulfonate. Such compounds are reacted with compounds of the formula (III) wherein L is hydrogen in the presence of a base.

The compounds of the formula (III) are known or may be prepared in conventional manner. The compounds of the formula (IV) may be prepared in a conventional manner. For
25 example when L¹ is oxo, compounds of the formula (IV) may be prepared by oxidising a compound of the formula (VII):

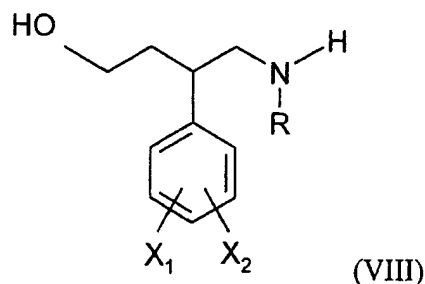


(VII)

wherein X_1 , X_2 , R and R^3 - R^6 are as hereinbefore described. Suitable oxidation conditions
 5 include Swern conditions for example oxidation with oxalyl chloride in the presence of dimethylsulfoxide. The compounds of the formula (IV) wherein L^1 is a leaving group may be prepared in conventional manner from a compound of the formula (VII).

The compounds of the formula (VII) may be prepared, for example by reacting a compound of the formula (VI) with a compound of the formula (VIII):

10



(VIII)

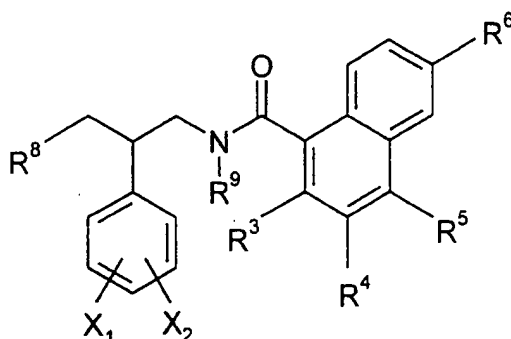
wherein R , X_1 and X_2 are as hereinbefore defined under conventional acylation conditions

The compounds of the formulae (V) and (VI) may be reacted under conventional
 15 acylation conditions wherein the compound of formula (VI) is an acid or an activated acid derivative. Typical activated acid derivatives are well known in the literature. They may be formed in situ from the acid or they may be prepared, isolated and subsequently reacted. Typically L^2 is chloro thereby forming the acid chloride. Typically the acylation reaction is performed in the presence of a non-nucleophilic base, for example di-isopropylethylamine, in
 20 a substantially inert solvent at a non-extreme temperature. The compounds of the formula (V) are known or may be prepared in a conventional manner.

The compounds of the formulae (IV) and (VII) are not only useful intermediates but also have good tachykinin antagonist activity, in particular at the NK1 receptor.

Therefore in another aspect, the present invention provides a compound of the formula (IV) or (VII) or a pharmaceutically salt or in vivo hydrolysable precursor thereof.

5 More particularly the present invention provides a compound of the formula (IX):



(IX)

10 wherein X¹, X² and R³-R⁶ are as hereinbefore defined;

R⁸ is -CHO; -CH₂OR¹⁰ wherein R¹⁰ is hydrogen or an ester thereof or C₁₋₆alkyl; and R⁹ is hydrogen or a group R as hereinbefore defined.

or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor thereof.

Suitably R⁹ is C₁₋₆alkyl for example methyl.

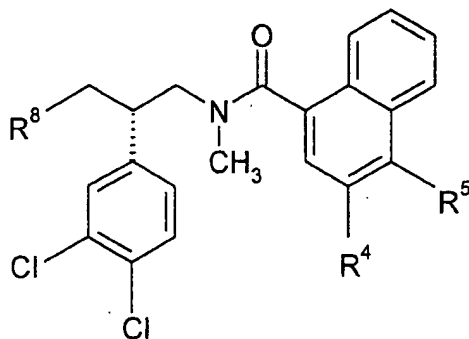
15 In one aspect R⁸ is aldehyde (-CHO) or is a derivative thereof. A suitable derivative is an acetal, for example of the formula (R^bO)CH(OR^c)- wherein R^b and R^c are independently selected from C₁₋₆alkyl or together form a C₂₋₄methylene chain thus forming a dioxo ring. More suitably R^b and R^c have the same value and are both methyl or are both ethyl.

In a further aspect R⁸ is -CH₂OR¹⁰ wherein R¹⁰ is hydrogen or C₁₋₆alkyl. Preferably
20 R¹⁰ is hydrogen, methyl or ethyl and in particular R¹⁰ is hydrogen. In yet a further aspect R¹⁰ may represent an ester forming group for example forming a group of the formula -CH₂OCOR^d wherein R^d is C₁₋₆alkyl for example methyl, aryl for example phenyl or arylC₁₋₆alkyl for example benzyl.

Acetals of -CHO and esters of hydroxymethyl (HOCH₂-) may be prepared in standard
25 manner.

Preferred values of X¹, X², R and R³-R⁶ are as described hereinabove for compounds of the formula (I). Accordingly in the compounds of the formula (IX), preferably -PhX¹X²- is 3,4-dichlorophenyl and R is methyl. A preferred class of compounds is that of the formula (X):

5



(X)

wherein R⁸ is -CHO or an acetal thereof such as (CH₃O)₂CH-; or an ester thereof for example
 10 acetoxymethyl, or R⁸ methoxymethyl or ethoxymethyl; R⁴ is cyano or nitro; and R⁵ is
 hydrogen or cyano. In particular R⁵ is hydrogen and R⁴ is cyano or nitro, most preferably
 cyano, and R⁸ is -CHO or -CH₂OH.

These compounds antagonise the NK1 receptor in particular and therefore are
 particularly beneficial in treating disease conditions mediated through such receptors, for
 15 example depression, anxiety, emesis, pain and other disease conditions identified in the
 literature.

The compounds of the formulae (IX) and (X) may be formulated and administered as
 described hereinbefore in relation to the compounds of the formula (I).

The following biological test methods, data and Examples serve to illustrate and
 20 further describe the invention.

The utility of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt or in
 vivo hydrolysable precursor thereof (hereinafter, collectively referred to as a "Compound")
 may be demonstrated by known tests and by clinical studies.

SP Receptor Binding Assay (Test A)

The ability of a Compound of the invention to antagonize the binding of SP at the NK1 receptor may be demonstrated with an assay using the human NK1 receptor expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells. The human NK1 receptor was isolated and
5 characterized as described in: B. Hopkins, et al. "Isolation and characterization of the human lung NK1 receptor cDNA" Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991, 180, 1110-1117; and the NK1 receptor was expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells using a procedure similar to that described in Test B below.

In general, the Compounds of the invention having NK1 antagonist activity which
10 were tested demonstrated statistically significant binding activity in Test A with a K_i of 1 microM or much less typically being measured.

Neurokinin A (NKA) Receptor Binding Assay (Test B)

The ability of a Compound of the invention to antagonize the binding of NKA at the
15 NK2 receptor may be demonstrated with an assay using the human NK2 receptor expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells, as described in: Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological Characterization of a Hamster Neurokinin A Receptor cDNA" Molecular Pharmacology, 1994, 45, 9-19.

The selectivity of a Compound for binding at the NK1 and the NK2 receptors may be
20 shown by determining its binding at other receptors using standard assays, for example, one using a tritiated derivative of NKB in a tissue preparation selective for NK3 receptors. In general, the Compounds of the invention having NK2 antagonist activity which were tested demonstrated statistically significant binding activity in Test A and Test B with a K_i of 1 microM or much less typically being measured.

25

Neurokinin B (NKB) Receptor Binding Assay (Test C)

The ability of a Compound of the invention to antagonise the binding of a selective NKB receptor ligand at the NK3 receptor may be demonstrated with an assay using the human NK3 receptor, cloned from human brain and expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL)
30 cells. Human NK3 receptor was expressed in MEL cells with a similar procedure to that described for the human NK2 receptor in: Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological

Characterization of a Hamster Neurokinin A Receptor cDNA" Molecular Pharmacology, 1994, 45, 9-19.

The selectivity of a Compound for binding at the NK1 and the NK2 receptors may be shown by determining its binding at other receptors using standard assays, for example, one
5 using a tritiated derivative of NKB in a clonal cells expressing the human NK3 receptors. In general, the Compounds of the invention having NK2 antagonist activity which were tested demonstrated statistically significant binding activity in Test A and Test B with a K_i of 1 microM or much less typically being measured.

10 Rabbit Pulmonary Artery: NK1 in vitro functional assay (Test D)

The ability of a Compound of the invention to antagonize the action of the agonist Ac-[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] Substance P (6-11), ASMSP, in a pulmonary tissue may be demonstrated as described in Bialecki et al. Kca channel antagonists reduce NO donor-mediated relaxation of vascular and tracheal smooth muscle. Am. J. Physiol. 268: L152-L159,
15 1995.

Paired tissue segments of pulmonary artery excised from male New Zealand white rabbits are suspended between stainless steel stirrups for analyses of isometric relaxation under standard conditions in physiological salt solution (PSS) containing indomethacin (5 microM; to block cyclooxygenase) and propranolol (1 microM; to block β adrenergic
20 receptors).

Initial tension placed on each tissue is 2 grams, which is maintained throughout the 1.0 hour equilibration period. Tissues are washed with PSS at 15 minute intervals. At the 30 and 45 minute wash the following treatments are added:

Thiorphan (1 microM; to block E.C.3.4.24.11), ((3R)-3-[(1S)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(4-[(R
25 or S)-2-methylsulfinyl-phenyl]-piperidino)propyl]-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one) (0.03 microM; to block NK₂ receptors as described in: "Aharony D., et al. Pharmacological Characterization of ZD7944: A Novel, Potent and orally-Active Non-Peptide Neurokinin-A (NK-2) Receptor Antagonist Eur. Respir. J. 12 (Suppl. 12):20S, 1998"), and the given concentration of the Compound being tested. After equilibration, phenylephrine (3 microM)
30 is added to produce steady-state contraction of the tissue and a dose relaxation curve to ASMSP is constructed. Constructed curves are complete when each tissue fails to relax

further for 2 consecutive doses. Papaverine (1 millimM) is then added to obtain a maximum reference relaxation.

For antagonists behaving in a noncompetitive manner, the percent inhibition of relaxation is determined at a given concentration of the antagonist. Percent inhibition is determined when a tested Compound produces a statistically significant reduction of the magnitude of maximum relaxation and is calculated as a percentage of the papaverine reference response. For antagonists behaving competitively, potencies are determined by calculating the negative log value of the apparent dissociation constant (pK_B) for each concentration tested. Statistical significance is determined when the P value is <0.05 using the Student's t-test for paired comparisons.

In general, the Compounds of the invention having NK1 antagonist activity which were tested demonstrated statistically significant values of the negative log apparent dissociation constant in Test D with a pK_B of 6 or much greater typically being measured.

15 NK2 in vitro functional assay (Test E)

The ability of a Compound of the invention to antagonize the action of the agonist [β -ala⁸] NKA (4-10), BANK, in a pulmonary tissue may be demonstrated as described in Bialecki et al. Kca channel antagonists reduce NO donor-mediated relaxation of vascular and tracheal smooth muscle. Am. J. Physiol. 268: L152-L159, 1995". Left and right pulmonary arteries are excised from male New Zealand white rabbits. The pulmonary arteries are cut into ring segments and the intimal surface rubbed gently to remove the endothelium. Paired tissue segments of pulmonary artery are suspended between stainless steel stirrups for analyses of isometric tension development under standard conditions in physiological salt solution (PSS) containing indomethacin, (5 microM; to inhibit cyclooxygenase).

Initial tension placed on each tissue is 2 grams, which is maintained throughout the 45 minute equilibration period. Tissues are washed with PSS at 15 minute intervals. After the 45 minute equilibration period, 3×10^{-2} M KCl is applied for 60 minutes to test tissue viability. The tissues are then washed extensively for 30 minutes. The concentration of the Compound being tested is then added for 30 minutes before constructing a cumulative concentration-response curve with BANK. The curve is considered complete when each

tissue fails to contract further for 2 consecutively increasing BANK concentrations. BaCl_2 ($3 \times 10^{-2} \text{M}$) is then added to produce a maximum reference contraction.

Percent inhibition is determined when a tested Compound produces a statistically significant reduction in the magnitude of maximum contraction and is calculated as a percentage of the BaCl_2 reference response. For antagonists behaving competitively, potencies are determined by calculating the negative log value of the apparent dissociation constant (pK_B) for each concentration tested. Statistical significance is determined when the P value is <0.05 using the Student's t-test for paired comparisons.

In general, the Compounds of the invention having NK2 antagonist activity which were tested demonstrated statistically significant values of the negative log apparent dissociation constant in Test E with a pK_B value of 6 or much greater typically being measured.

NK₁ and NK₂ in vivo functional assay (Test F)

The activity of a compound as an antagonist of NK1 and/or NK2 receptors also may be demonstrated in vivo in laboratory animals as described in: Buckner et al. "Differential Blockade by Tachykinin NK1 and NK2 Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig." *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1993, Vol 267(3), pp1168-1175. The assay is carried out as follows.

Compounds are tested in anesthetized guinea pigs pretreated with i.v. indomethacin (10 mg/kg, 20 min.), propranolol (0.5 mg/kg, 15 min.), and thiorphan (10 mg/kg, 10 min).

Antagonists or vehicle are administered i.v. and orally, 30 and 120 minutes prior to increasing concentrations of agonist, respectively. The agonists used in these studies are ASMSP ($\text{Ac}-[\text{Arg}^6, \text{Sar}^9, \text{Met}(\text{O}_2)^{11}]\text{-SP}(6-11)$) and BANK ($\beta\text{-ala-8 NKA4-10}$).

Administered i.v., ASMSP is selective for NK₁ receptors, and BANK is selective for NK₂ receptors. Maximum response is defined as zero conductance (G_L , $1/\text{Rp}$). ED_{50} values are calculated (the dose of agonist resulting in a reduction of G_L to 50% of baseline), and converted to the negative logarithm ($-\log \text{ED}_{50}$). The ED_{50} values, obtained in the presence (P) and absence (A) of antagonist, are used to calculate a Dose Ratio (P/A), an expression of

potency. Data are expressed as mean \pm SEM and statistical differences were determined using ANOVA/Tukey-Kramer and Student's t-test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Compounds of the present invention exhibit marked activity in the foregoing tests and are considered useful for the treatment of those diseases in which the NK1 and/or NK2
5 receptor is implicated, for example, in the treatment of asthma and related conditions.

Results of testing of representative compounds of the present invention by the above methods are presented in the Table I

Table I

Example	Test D	Test E	Test F	
	NK1pKb	NK2pKb	NK1 P/A	NK2 P/A
1	8.99	8.26	32.5 (2 hr)	21.4 (2 hr)
2	8.1	8.7	25.0 (2 hr)	83.0 (2 hr)
36	8.13	7.86	45.0 (1 hr)	20.6 (1 hr)

10

Clinical Studies

Because of the range of effects attributable to the actions of SP, NKA and NKB, compounds which are capable of blocking their actions may also be useful as tools for further evaluating the biological actions of other neurotransmitters in the tachykinin family. As a
15 result, another feature of the invention is provided by the use of a compound of Formula I or a salt or precursor thereof as a pharmacological standard for the development and standardization of new disease models or assays for use in developing new therapeutic agents for treating diseases in which SP or NKA are implicated or for assays for their diagnosis.

20 EXAMPLES

The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples, in which, where applicable and unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius ($^{\circ}\text{C}$); unless otherwise stated, operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the
25 range of 18-25 $^{\circ}\text{C}$;

- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 pascals; 4.5-30 mm Hg) with a bath temperature of up to 60 °C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer
5 chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (v) melting points are uncorrected and (dec) indicates decomposition;
- (vi) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra;
- 10 (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using deuterated chloroform (CDCl₃) as solvent; conventional abbreviations for signal shape are used; for AB spectra the directly observed shifts are reported; coupling constants (J) are given in Hz; Ar designates
15 an aromatic proton when such an assignment is made;
- (viii) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (ix) Mass spectra (MS) were run using an automated system with atmospheric pressure chemical ionization (APCI). Where indicated, the following alternative methods of ionization were used; a) desorption chemical ionization (CI) using methane reagent
20 gas and a direct exposure probe; or b) electron impact (EI). Masses corresponding to the major isotopic component or the lowest mass for compounds with multiple masses with nearly equivalent abundance (isotope splitting) are reported.

Terms and abbreviations: Solvent mixture compositions are given as volume
25 percentages or volume ratios. In cases where the NMR spectra are complex, only diagnostic signals are reported. atm; atmospheric pressure, Boc; t-butoxycarbonyl, Cbz; benzyloxy-carbonyl, DCM; methylene chloride, DMF; N,N-dimethyl formamide, DMSO; dimethyl sulfoxide, Et₂O; diethyl ether, EtOAc; ethyl acetate, FAB; fast atom bombardment, h; hour(s), HPLC: high pressure liquid chromatography, min; minutes, NMR; nuclear magnetic resonance,
30 ane, psi; pounds per square inch, TFA; trifluoroacetic acid, THF; tetrahydrofuran.

Examples of the compounds of the formula (I) are prepared by either reductive amination [process a); reacting compounds of the formula (III) and (IV)] or acylation [process b); reacting compounds of the formulae (V) and (VI).

Standard reductive amination refers to the typical procedure in which a solution of an amine (1-1.2 equivalents), an aldehyde (1-1.2 equivalents) and acetic acid (2 equivalents) are stirred in methanol for 5 to 60 minutes before adding NaBH_3CN (1.7 equivalents). After 1-16 h the reaction is optionally concentrated, dissolved in DCM, and washed with saturated sodium bicarbonate and then purified by chromatography.

Standard acylation refers to the typical procedure in which an acid chloride (1-1.2 equivalents) is added to a stirred solution of an amine (1-1.2 equivalents) and triethylamine (2 equivalents) in DCM. After 1-16 h the reaction is optionally concentrated, dissolved in DCM, and washed with saturated sodium bicarbonate and then purified by chromatography.

Where noted that a final compound was converted to the citrate salt, the free base was combined with citric acid (1.0 equivalents) in methanol, concentrated under reduced pressure and dried under vacuum (25-70°C). When indicated that a compound was isolated by filtration from Et_2O , the citrate salt of the compound was stirred in Et_2O for 12-18 h, removed by filtration, washed with Et_2O , and dried under vacuum at 25-70°C. In a few cases the free base was dissolved in DCM or acetonitrile, combined with citric acid in methanol, and the resultant mixture concentrated and, optionally, washed with Et_2O .

Where noted that a final compound was converted to the hydrochloride salt, a solution of HCl in Et_2O was added with stirring to a solution of the purified free base in DCM or methanol. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum.

Example 1

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide

A stirred solution containing 3-cyano-1-naphthoic acid (0.1 g, 0.5 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.16 g, 1.26 mmol), and dry DCM (2.5 mL) was treated with a solution of tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate (TFFH) (0.16 g, 0.60 mmol) in dry DCM (1.0 mL). After 10 min, a solution containing N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (0.22 g, 0.5 mmol) and dry

DCM (0.6 mL) was added, and the solution stirred for 60 h, then diluted with DCM and 1M aqueous acetic acid. After mixing, the layers were allowed to separate, the organic layer was removed, and the aqueous layer was extracted with additional DCM (2x). The organic extracts were combined, washed (saturated NaHCO_3), dried (Na_2SO_4), filtered, and the DCM
5 evaporated in vacuo. The residue was purified by chromatography (0-10% CH_3OH in DCM) to give the title compound (0.25 g) as a white, foamy residue. MS: m/z 632 ($M+H$). The product was converted to the citrate salt and isolated by filtration from Et_2O to afford the N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:0.75) (290 mg) as a white solid. MS: m/z
10 632 ($M+H$). Analysis for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$: calculated: C, 58.74; H, 5.35; N, 5.01. found: C, 58.74; H, 5.24; N, 5.02. The title compound could also be converted, in similar manner, to the citrate hydrate (1.0:1.0:1.0).

Alternately, the above titled compound was prepared by reacting the amine with 3-cyano-1-naphthoyl chloride. The required acid chloride was prepared as follows: a stirred
15 mixture containing 3-cyano-1-naphthoic acid (0.18 g, 0.93 mmol) and dry DCM (7.5 mL) was treated with oxalyl chloride (0.14 g, 1.15 mmol) and dry DMF (10 μL) at ambient temperature. After 4 h, the solvent was evaporated in vacuo. The off-white solid residue was dissolved in dry DCM and used without further purification. Using standard acylation conditions 3-cyano-1-naphthoyl chloride was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-
20 [4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine. The product was converted to the citrate salt and isolated by filtration from Et_2O to afford the citrate salt (740 mg) as a white solid. MS: m/z 632 ($M+H$). Analysis for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.40 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_4 (\text{Et}_2\text{O})$: calculated: C, 59.26; H, 5.60; N, 4.87. found: C, 59.14; H, 5.52; N, 4.78. In a similar manner, the title compound could also be converted to the citrate hydrate
25 (1.0:1.0:0.5).

The requisite N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine was prepared as follows.

(a) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-N-Boc-amine.

30 (S)-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-N-Boc-amine (Miller, SC; WO 9505377) (51.7 g, 149.3 mmol), 4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-piperidine (Shenvi, AB;

Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) (36.7g, 164.3 mmol), and glacial acetic acid (9.9 g, 165.0 mmol) were dissolved in methanol (1000 mL), and the solution stirred for 15 min. Sodium cyanoborohydride (10.4 g, 165.5 mmol) was added in portions as a solid over 30 min. The mixture was stirred for 20 h, then treated with saturated sodium bicarbonate (500 mL). Methanol was removed in vacuo, and the aqueous residue was extracted with DCM (4x400 mL). The organic layer was washed with brine (300 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (0-6% methanol in DCM) to provide a white foam (77.2 g, 93%). MS: 553 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H, t-C₄H₉); 1.61-2.04 (m, 9H, CH); 2.14-2.23 (m, 2H, CH); 2.62-2.79 (m, 6H, NCH₃, SOCH₃); 2.91-3.00 (m, 3H, CH); 3.27-3.54 (m, 2H, CH); 7.00-7.09 (m, 1H, aromatic); 7.21-7.53 (m, 5H, aromatic); 7.95-8.04 (m, 1H, aromatic).

(b) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine-N-Boc-amine (77.0 g, 139.0 mmol) was dissolved in DCM (1200 mL). To the stirred solution was added trifluoroacetic acid (160.0 g, 1.40 mol) dropwise over 15 min. The mixture was stirred for 4 h, then additional trifluoroacetic acid (80.0 g, 0.70 mol) was added, and the mixture stirred an additional 1.5 h. The mixture was washed with aqueous sodium carbonate (225 g, 1500 mL water), water (2x500 mL), then dried (MgSO₄). Filtration and concentration left the crude product as a yellow gum. Purification by chromatography (0-20% methanol/DCM) provided a light yellow foam (61.8 g, 98%). MS: 453 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.64-2.09 (m, 7H, CH); 2.27-2.35 (m, 2H, CH); 2.46 (s, 3H, NCH₃); 2.68 (s, 3H, SOCH₃); 2.74-3.05 (m, 7H, CH); 3.39-3.78 (bs, 1H, NH); 7.07-7.10 (m, 1H, aromatic); 7.23-7.50 (m, 5H, aromatic); 7.95-7.99 (m, 1H, aromatic).

The requisite 3-cyano-1-naphthoic acid (Dewar, JS and Grisdale, PJ; J. Amer. Chem. Soc., 84, 3541-3546 (1962) was prepared as follows.

(c) 3-Cyano-1-naphthoic acid.

Using the procedure of Rule, HG and Thompson, SB; J. Chem. Soc. 1764-1767 (1937), 1,8-naphthalic anhydride was brominated and converted to 3-bromo-1-naphthoic acid. This was esterified to methyl 3-bromo-1-naphthoate according to the following procedure.

3-Bromo-1-naphthoic acid (103.0 g, 410 mmol) was dissolved in DCM (1250 mL) and the solution cooled to 0°C. Oxalyl chloride (67.5 g, 532 mmol) was added in one portion followed by a catalytic amount of DMF (1.5 mL), and the resulting solution allowed to warm to ambient temperature and stir for 4 hours. The mixture was evaporated in vacuo, and the residue concentrated a second time from toluene. The resultant acid chloride was dissolved in methanol (1250 ml) and stirred at ambient temperature for 18 h. The mixture was evaporated in vacuo, and the residue purified by chromatography (eluent: DCM:hexanes 1:3) to provide methyl 3-bromo-1-naphthoate as a white solid (106.9 g, 98%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.01 (s, 3H, CO₂CH₃); 7.50-7.69 (m, 2H, aromatic); 7.78-7.87 (d, 1H, aromatic); 8.18 (s, 1H, aromatic); 8.25 (s, 1H, aromatic); 8.80-8.94 (d, 1H, aromatic). Using the procedure of Dewar, JS and Grisdale, PJ; J. Amer. Chem. Soc., 84, 3541-3546 (1962), methyl-3-bromo-1-naphthoate was converted to methyl 3-cyano-1-naphthoate and then saponified (LiOH) to the title compound.

15 **Example 1A**

The title compound of Example 1 may also be prepared in the following manner:

a) Anhydrous dimethylsulphoxide (1.69 g) in dichloromethane (5 ml) was added to oxalyl chloride (1.37 g) in dichloromethane (12 ml) at -60°C to -50°C. N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (2.31 g) in dichloromethane (14 ml) was added to this solution, with stirring. After 30 minutes triethylamine (2.19 g) was added and the reaction was stirred at a low temperature for a further hour before being allowed to warm to ambient temperature. The reaction was quenched with HCl, and the organic phase was washed with HCl, saturated NaHCO₃ and brine. The organic phase was then added, dropwise, to a slurry of 4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]piperidine (1.33 g) in dichloromethane at ambient temperature. After 15 minutes borane-pyridine complex (0.25 g) was added. The reaction was stirred overnight, quenched with water and the dichloromethane phase was washed with brine and concentrated under reduced pressure to give a pale brown foam.

This was treated with an equivalent of fumaric acid in hot ethanol. The solution was stirred at 70°C and allowed to cool slowly to ambient temperature to form crystals of the hydrogen fumarate of the title product (recrystallised from ethanol/water).

Example 2**N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(4-methoxy-(S)-2-methylsulfinylphenyl)-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate**

In the same manner as Example 1A, anhydrous dimethylsulphoxide in
5 dichloromethane was added to oxalyl chloride in dichloromethane at -60°C to -50°C.
N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide in
dichloromethane was added to this solution, with stirring. After 30 minutes, triethylamine
was added and the reaction was stirred at a low temperature for a further 3.5 hours before
being allowed to warm to ambient temperature. The reaction was quenched with HCl, and the
10 organic phase was washed with HCl, saturated NaHCO₃ and brine. The organic phase was
then added to a solution of 4-[4-methoxy-(S)-2-methylsulfinylphenyl]piperidine in methanol
at 20°C. After 15 minutes borane-pyridine complex was added over 45 minutes. The reaction
was stirred for 20 hours, quenched with HCl and the dichloromethane phase was washed with
HCl, NaHCO₃ and brine and concentrated under reduced pressure to give a yellow foam.
15 This was treated with an equivalent of fumaric acid in hot ethanol. The solution was
stirred at 70°C for 1 hour, heated to reflux and water added dropwise. After a further hour at
reflux the mixture was allowed to cool slowly to ambient temperature to form crystals of the
hydrogen fumarate of the title product (recrystallised from ethanol/water).

In another procedure the title compound was prepared by reductive amination in
20 methanol with acetic acid and sodium cyanoborohydride and was converted to the citrate salt
as follows.

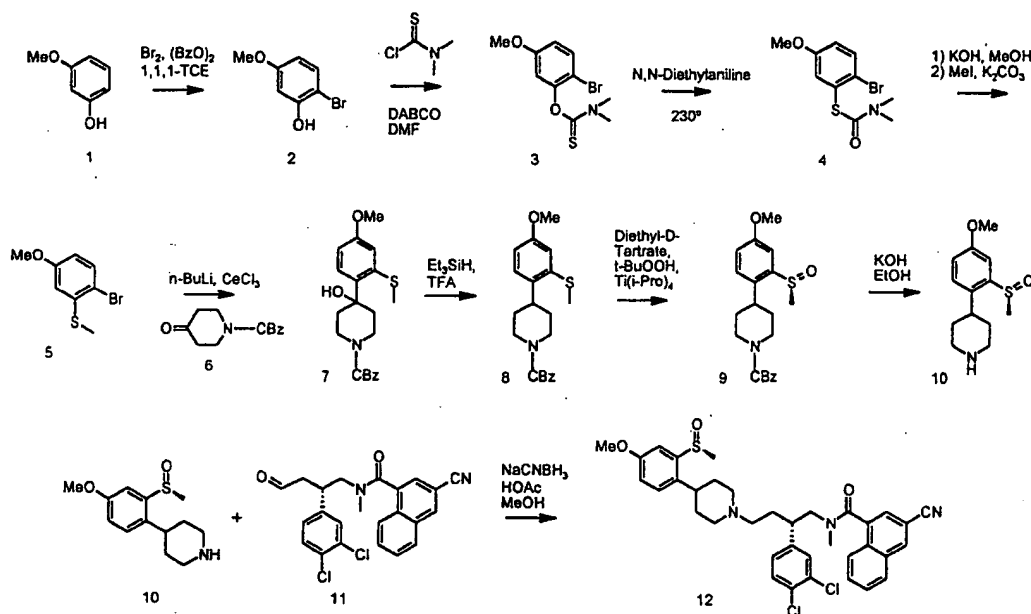
To a stirred solution of N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-
cyano-1-naphthamide (0.154 g) and 4-(4-methoxy-2-(S)-methylsulfinylphenyl)piperidine
(0.097 g) in 7 ml MeOH was added 35 ml of acetic acid. Mixture was stirred for 30 minutes
25 and 0.045g of sodium cyanoborohydride was added (as a solution in 2 ml MeOH). The
reaction mixture was stirred at room temperature under N₂ atmosphere overnight (18 h). At
the end of this period the reaction was quenched with 10 ml sat'd NaHCO₃, evaporated,
dissolved in 10 ml H₂O, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried
over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a foam which was
30 purified by chromatography on silica (19:1, CH₂Cl₂:MeOH w/0.5% NH_{3(aq)}). Purified
product was dissolved in 3 ml CH₂Cl₂ and treated with 50 ml Et₂O containing 3 ml HCl_(g)

sat'd Et₂O. After stirring for 10 minutes the precipitate was filtered under a steady stream of N₂ to give 0.210g of white powder;

mp 165-170°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-2.40 (m,5), 2.55-2.65 (m,3), 2.71 (s,3), 2.80-3.30 (m,5), 3.36 (s,3), 3.45-3.70 (m,3), 3.82 (s,3), 6.85-7.09 (m,10), 8.10 (m,1), 8.63 (m,1), 10.64

5 (m,1); MS: m/z 662 (M+H).

The requisite 4-(4-methoxy-2-(S)-methylsulfinylphenyl)-piperidine was prepared as follows.



10 (a) 2-Bromo-5-methoxyphenol (2).

To a solution of 3-methoxyphenol (129.03 g) and benzoyl peroxide (1.00 g) in 500 mL 1,1,1-trichloroethane (TCE) was slowly added a solution of bromine (167.90 g in 150 mL in 1,1,1-TCE) over 1 h. During the addition the reaction flask was irradiated with a GE sunlamp (275 watt, 120 volt) which caused a gentle reflux to occur. The HBr released was trapped in a beaker containing a solution of 126.02 g NaHCO₃ and 800 mL H₂O. When the addition of bromine was complete the reaction mixture was purged with N₂ for 20 minutes. The reaction mixture was extracted with saturated NaHCO₃ until the pH of the aqueous extract was neutral.

The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a reddish oil. The crude product was purified by vacuum distillation (150 °C, 150 millitor) to give 161.78 g of a viscous liquid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.77 (s, 3), 5.57 (s, 1), 6.42 (m, 1), 6.60 (d, 1), 7.30 (d, 1).

(b) 2-Bromo-5-methoxy-(N,N-dimethylthiocarbamoyloxy)phenol (3).

To a stirred solution of 2-bromo-5-methoxyphenol (161.78 g) and 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octane (180.03 g) in 1 L DMF was slowly added 200 g of dimethylthiocarbamoyl chloride in four separate 50 g portions over 30 min. When the addition was complete the mixture was stirred overnight (18 h) under N₂ atmosphere. At the end of this period the mixture was poured into 4 L distilled H₂O with rapid stirring. The precipitated product was collected by filtration and washed with H₂O. The crude product was air-dried for 4 h and crystallized from methanol to give white crystals (139.19 g); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.38 (s, 3), 3.47 (s, 3), 3.79 (s, 3), 6.71 (m, 2), 7.45 (m, 1); MS: m/z 290 (M+H).

10 (c) 4-Bromo-3-(N,N-dimethylcarbamoylthio)methoxybenzene (4).

A solution of 2-bromo-5-methoxy-(N,N-dimethylthiocarbamoyloxy)phenol (139.19 g) and N,N-diethylaniline (350 mL) was degassed (4 cycles) and then heated under reflux under N₂ for 3.5 h. The resulting brown solution was concentrated (short path distillation) to approximately 100 mL and the residue was poured into 500 mL of ice cold 6N HCl with rapid stirring. The mixture was cooled to room temperature, 100 mL Et₂O was added, and a heavy precipitate formed which was collected by filtration. This tan precipitate (crude product) was briefly air-dried and set aside. The filtrate was extracted with Et₂O. Et₂O extracts were combined, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a brownish solid (additional crude product). The crude product was purified by crystallization from methanol to give off-white crystals (82.04 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (br s, 3), 3.12 (br s, 3), 3.79 (s, 3), 6.82 (dd, 1), 7.19 (d, 1), 7.55 (d, 1); MS: 290 (M+H).

(d) 4-Bromo-3-(methylthio)-methoxybenzene (5).

To a stirred solution of KOH (120.01 g) in 500 mL methanol was added 82.04 g of 4-bromo-3-(N,N-dimethylcarbamoylthio)methoxybenzene. The mixture was heated under reflux under N₂ atmosphere for 2 h, then cooled to 0 °C and neutralized with 400 mL of 6N HCl. The mixture was cooled to 0 °C and extracted with DCM. The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a light brown liquid. This liquid was dissolved in 600 mL anhydrous DMF and treated with 80.90 g anhydrous K₂CO₃. The resulting mixture was stirred for 20 min and then 68.40 g of methyl iodide was slowly added over 15 min. The resulting mixture was stirred at room temperature under N₂ atmosphere overnight (18 h). At the end of this period the reaction mixture was

poured into 2.8 L distilled H₂O and extracted with Et₂O. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a pale yellow liquid (65.03g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (s, 3), 3.80 (s, 3), 6.55 (dd, 1), 6.66 (d, 1), 7.39 (d, 1).

5 (e) 4-Hydroxy-4-(4-methoxy-2-methylthiophenyl)-N-Cbz-piperidine (7).

Cerium (III) chloride heptahydrate (181.38 g) was heated under high vacuum at 100 °C for 2 days then at 140 °C for two days. This material was transferred to a dry flask equipped with mechanical stirrer, suspended in 700 mL anhydrous THF, and stirred while cooling to -78 °C. A solution of 4-bromo-2-(methylthio)methoxybenzene in 500 mL anhydrous THF was cooled to -78 °C and treated dropwise with n-butyllithium (111.5 mL of a 2.5 M solution in hexane) over 1 hour. The temperature of the reaction flask was kept below -70 °C during the addition. This mixture was stirred at -78 °C for 1.5 hours and transferred via wide bore insulated cannula into the flask containing the stirred suspension of CeCl₃ at -78 °C. The resulting peach colored suspension was stirred for 1.5 h at -78 °C and then a solution of 1-benzyloxycarbonyl-4-piperidone (65.10g in 200 mL anhydrous THF) was added via cannula over 30 minutes. When the addition was complete the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight (18 h). At the end of this period the reaction mixture was quenched with 500 mL saturated NH₄Cl and stirred for 30 minutes. The organic layer was decanted, concentrated under reduced pressure, and set aside. The remaining grayish suspension was stirred with 1 L DCM and filtered through Celite. The Celite filter cake was washed with DCM. All organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a viscous oil which was purified by chromatography on silica (1:1, EtOAc:hexane) to give 85.00 g of an oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.99 (m, 2), 2.12 (m, 2), 2.52 (s, 3), 3.39 (m, 2), 3.81 (s, 3), 4.10 (m, 3), 5.15 (s, 2), 6.71 (dd, 1), 6.95 (d, 1), 7.24 (d, 1), 7.37 (m, 5); MS: 387 (M+H).

(f) 4-(4-Methoxy-2-methylthiophenyl)-N-Cbz-piperidine (8).

To an ice-cooled, rapidly stirred slurry of 4-hydroxy-4-(4-methoxy-2-(methylthio)-phenyl)-N-Cbz-piperidine (50.09 g) in triethylsilane (29.12 g) was slowly added trifluoroacetic acid (29.60 g). When addition was complete the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight (18 h). At the end of this period the mixture was poured into 300 mL saturated NaHCO₃ and extracted with DCM. Extracts were combined, dried over

Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an oil. The product was purified by chromatography on silica (40:1 to 20:1 gradient, DCM:EtOAc) to give 42.50 g of an oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57 (m,2), 1.83 (d,2), 2.46 (s,3), 2.91 (m,2), 3.06 (tt,1), 3.80 (s,3), 4.33 (m,2), 5.14 (s,2), 6.68 (dd,1), 6.76 (d,1), 7.04 (d,1), 7.36 (m,5); MS: m/z 394 (m+Na).

5 (g) 4-(4-Methoxy-2-(S)-methylsulfinylphenyl)-N-Cbz-piperidine (9).

To a 500 mL flask was added 11.56 g diethyl-D-tartrate, 140 mL anhydrous DCM, 7.96 g titanium (IV) isopropoxide, and 0.50 g H₂O. The pale yellow solution was stirred for 30 minutes and then treated with 10.78 g of 4-(4-methoxy-2-methylthiophenyl)-N-Cbz-piperidine dissolved in 40 mL DCM. The reaction mixture was then immersed in a
10 water/glycol bath pre-chilled to -30 °C. After stirring for 30 min (bath temperature -36 °C) 5.6 mL of a 6M solution of *tert*-butylhydroperoxide in nonane was slowly added to the reaction mixture and stirred for 6 days under N₂ atmosphere (bath temperature -38 °C). At the end of this period the reaction was quenched with 50 mL H₂O and stirred vigorously for 1 hour while warming to room temperature. The mixture was then treated with 100 mL of 2.5 M NaOH
15 and stirred for an additional 20 min, filtered through Celite and the layers were separated.

The filter cake was washed with DCM twice and each portion was used to extract the aqueous layer. The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. This gave a light yellow oil which was purified by chromatography on silica (4:1, EtOAc:DCM). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62 (m, 2), 1.79 (m, 2),
20 2.86 (m, 3), 2.87 (s, 3), 4.34 (m, 2), 5.16 (s, 2), 7.00 (dd, 1), 7.18 (d, 1), 7.36 (m, 5), 7.52 (d, 1); MS: m/z 410 (m+Na).

(h) 4-(4-Methoxy-2-(S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (10).

To a solution of KOH (1.50 g) in 20 mL of 1:1 EtOH:H₂O was added 1.23 g of 4-(4-methoxy-2-(S)-methylsulfinylphenyl)-N-Cbz-piperidine. The resulting mixture was heated
25 reflux under N₂ atmosphere for 18 h, evaporated, dissolved in 10 mL H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica (19:1, DCM:MeOH with 0.5% aqueous NH₄OH) to give 0.38 g of white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.69 (m,2), 1.82 (m,2), 2.38 (m,1), 2.70 (s,3), 2.75 (m,2), 3.22 (m,2), 3.88 (s,3),
30 7.01 (dd,1), 7.28 (d,1), 7.51 (d,1); MS: 254 (M+H).

The intermediate N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was prepared as follows.

(i) 3-Cyano-1-naphthoyl chloride.

3-Cyano-1-naphthoic acid (Example 1) (15.9 g, 80.6 mmol) was suspended in DCM
5 (450 mL). To the stirred suspension was added at ambient temperature oxalyl chloride
(12.8 g, 100 mmol) in one portion followed by a catalytic amount (5 drops) of DMF. The
mixture was stirred for 5 hours giving a clear solution. The mixture was concentrated in
vacuo, and the residue concentrated twice from toluene to provide the crude acid chloride as a
light yellow solid (17.4 g, quantitative). ¹H-NMR (300 MHz, d₆ acetone) δ 7.86-7.91 (t, 1H,
10 aromatic); 7.98-8.04 (t, 1H, aromatic); 8.28-8.32 (d, 1H, aromatic); 8.66-8.72 (d, 1H,
aromatic); 8.80 (s, 1H, aromatic); 8.93 (s, 1H, aromatic).

(j) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxybutylamine (Miller, SC; WO 9410146) (20.8g,
83.8 mmol) was dissolved in DCM (700 mL). To the stirred solution was added 10% aqueous
15 sodium bicarbonate (300 mL), and the mixture cooled to 0 °C. A solution of 3-cyano-1-
naphthoyl chloride (17.4 g, 80.6 mmol), dissolved in DCM (300 mL) was added dropwise
over 30 minutes. The mixture was then allowed to warm to ambient temperature and stir for
20 h. The layers were separated, and the aqueous phase washed with DCM (300 mL). The
combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated in vacuo to give a
20 white foam. Purification by chromatography (silica gel; 0-25% acetonitrile in DCM)
provided the desired product as a white foam (27.0 g, 78%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.46-
1.60 (m, 1H, CH); 1.77-1.91 (m, 3H, CH); 4.38-4.41 (t, 1H, CH); 4.54-4.57 (t, 2H, CH); 6.43
(broad, 1H, OH); 6.84-7.26 (m, 2H, aromatic); 7.44-7.54 (m, 3H, aromatic); 7.57-7.80 (m, 7H,
aromatic); 8.04-8.33 (m, 2H, aromatic); 8.61 (s, 1H, aromatic).

25 In an alternative N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-
1-naphthamide may be prepared as follows: To a stirred slurry of 3-cyano-1-naphthoic acid
(4.53 g) in acetonitrile (36 ml) at ambient temperature, was added 1-hydroxybenzotriazole
(0.31 g) and subsequently (S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutylamine (8.33 g) in
acetonitrile. The mixture was stirred for 15 minutes before 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-
30 ethylcarbodiimide hydrochloride (5.26 g) in 1:1 acetonitrile:water was added dropwise over 1
hour. The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours, and HCl (68 ml) and

methyl t-butyl ether (68 ml) were added consecutively. The organic phase was treated with NaOH, stirred at 45°C for 3 hours, cooled, washed and concentrated under reduced pressure to give a foam. This foam was redissolved in acetonitrile, heated to 80°C, water was added and then cooled to give the desired product as a white solid.

5 (k) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

A solution of oxalyl chloride (15.9 g, 125.4 mmol) dissolved in DCM (350 mL) was cooled to -78°C. DMSO (19.6 g, 251 mmol) was added dropwise over 10 minutes while maintaining the temperature of the reaction mixture below -70°C. The mixture was stirred for 30 min at -78°C. A solution of N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-
10 cyano-1-naphthamide (26.8 g, 62.7 mmol) was dissolved in DCM (350 mL) and added dropwise over 30 min while maintaining the temperature of the mixture below -70°C. The mixture was allowed to stir for one h at -78 °C, then warmed to -50 °C and stirred for another 30 minutes. The mixture was cooled to -78 °C and a solution of triethylamine (25.4 g, 251 mmol) dissolved in DCM (70 mL) was added dropwise over 10 min. The mixture was then
15 allowed to warm gradually to ambient temperature and stir for 20 hours. The mixture was then washed with 0.5N hydrochloric acid (2x250 mL), water (250 mL), and saturated sodium bicarbonate (250 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (silica gel; 0-20% Et₂O in DCM) to provide the desired product as a light yellow foam (26.0 g, 97%). MS: 425 (M+H). ¹H-NMR
20 (DMSO-d₆) δ 2.63 (bs, 3H, NCH₃); 2.99-3.93 (m, 5H, CH); 6.91-7.15 (m, 1H, aromatic); 7.33-7.81 (m, 6H, aromatic); 8.62 (s, 1H, aromatic); 9.45 and 9.73 (singlets, 1H total, CHO).

Example 3

25 N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA. WO 9516682) was reacted with N-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 618 (M+H); analysis for
30 C₃₄H₃₆ClN₃O₄S•1.08 C₆H₈O₇•1.0 H₂O: calculated: C, 57.63; H, 5.57; N, 4.98; found: C, 57.67; H, 5.47; N, 4.78.

The required aldehyde was prepared as follows.

(a) 2-[[3-Cyano-3-(4-chlorophenyl)]propyloxy]-2H-tetrahydropyran.

To a stirred cooled (0 °C) mixture of 60% sodium hydride (3.73 g, 93.3 mmol) in THF (80 mL) was added dropwise a solution of 4-chlorobenzylcyanide (13.0 g, 85.8 mmol) in THF (20 mL) and the solution was stirred at room temperature for 3 h. The solution was cooled (ice bath) and 2-(2-bromoethoxy)-2H-tetrahydropyran (15 g, 71.7 mmol) was added dropwise and the solution stirred at room temperature overnight. Saturated ammonium chloride was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by chromatography (30%, 50%, 10 60% and 80% DCM in hexane) provided the title compound (19.7 g, 98% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.53-1.64 (m, 4H, CH) 1.71-1.82 (m, 2H, CH) 2.09-2.16 (m, 2H, CH) 3.52-3.57 (m, 2H, CH) 3.80-3.93 (m, 2H, CH) 4.05-4.10 (t, 1H, CH) 4.55-4.60 (m, 1H, CH) 7.28-7.41 (m, 4H, ArH). MS m/z 284 (M+H).

(b) 2-[[4-Amino-3-(4-chlorophenyl)]butyloxy]-2H-tetrahydropyran.

15 To a mixture of Raney Nickel (8.0 g) in ethanol (20 mL) was added a solution of 2-[[3-cyano-3-(4-chlorophenyl)]propyloxy]-2H-tetrahydropyran (25 g, 89.4 mmol) in ethanol (160 mL). Nitrogen was bubbled through the mixture for 5 min and ammonium hydroxide (30%, 120 mL) was added. The mixture was set on Parr apparatus under hydrogen (50 psi) for 5 days and filtered through Celite. The filtrate was concentrated, DCM and water were 20 added and the layers separated. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by chromatography (1-5% methanol in DCM) provided the title compound (13.0 g, 51%) as a light yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.51 (m, 4H, CH) 1.65 (m, 1H, CH) 1.74-1.82 (m, 2H, CH) 1.95-2.01 (m, 1H, CH) 2.76-2.97 (m, 3H, CH) 3.16-3.18 (m, 1H, CH) 3.41-3.44 (m, 1H, CH) 3.57-3.80 (m, 2H, CH) 4.41-4.49 (dd, 1H, CH) 7.11-25 7.16 (m, 2H, ArH) 7.28-7.30 (m, 2H, ArH). MS 284 (M+H).

(c) 4-Amino-3-(4-chlorophenyl)-1-butanol.

To a stirred solution of 2-[[4-amino-3-(4-chlorophenyl)]butyloxy]-2H-tetrahydropyran (13.0 g, 45.7 mmol) in methanol (90 mL) was added 6N HCl (11 mL) and the solution was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue 30 dissolved in water. The aqueous solution was extracted with Et₂O, the pH was adjusted to 14 with 5N sodium hydroxide and the mixture was extracted with EtOAc. The combined EtOAc

extracts were washed with saturated sodium chloride solution, dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo to provide the title compound (9.0 g, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.80-1.96 (m, 2H, CH) 2.53 (s, 3H, OH, NH) 2.71-2.75 (m, 1H, CH) 2.83-3.00 (m, 2H, CH) 3.49-3.57 (m, 1H, CH) 3.63-3.70 (m, 1H, CH) 7.10-7.15 (dd, 2H, ArH) 7.27-7.30 (dd, 2H, ArH).

5 MSm/z 200 (M+H).

(d) 3-(4-Chlorophenyl)-4-(ethoxycarbonylamino)-1-butanol.

Ethyl chloroformate (4.7 mL, 49.5 mmol) was added dropwise to a stirred cooled (-40 °C) solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-amino-1-butanol (9.0 g, 45 mmol) and triethylamine (7.2 mL, 51.8 mmol) in DCM (125 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min and poured into 1N HCl (60 mL). The organic layer was washed with 1N HCl (70 mL), saturated sodium bicarbonate (70 mL) and saturated sodium chloride; dried (MgSO_4), filtered and the solvent removed to provide the title compound (11.4 g, 93%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18-1.23 (t, 3H CH) 1.75-1.84 (m, 1H, CH) 1.90-1.99 (m, 1H, CH) 2.94-2.99 (m, 1H, CH) 3.21-3.30 (m, 1H, CH) 3.47-3.65 (m, 3H, CH) 4.04-4.11 (q, 2H, CH) 4.58
10 (s, 1H, OH or NH) 7.12-7.15 (d, 2H, ArH) 7.26-7.37 (m, 2H, ArH); MS m/z 272 (M+H).

(e) 3-(4-Chlorophenyl)-4-N-methylamino-1-butanol.

This material has been reported (H. Kubota, A. Kafefuda, H. Nagaoka, O. Yamamoto, K. Ikeda, M. Takeuchi, T. Shibamura, Y. Isomura, Chem. Pharm. Bull., 46(2), 242-254 (1998)); however, the preparation was not exemplified and is therefore presented here. To a
20 stirred cooled (0 °C) mixture of lithium aluminum hydride (3.36 g, 93 mmol) and THF (55 mL) was added dropwise a solution 3-(4-chlorophenyl)-4-(ethoxycarbonylamino)-1-butanol (11.4 g, 42mmol) in THF (110 mL). The mixture was heated under reflux for 1 h, cooled (ice bath) and saturated sodium sulfate (14 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and sodium sulfate (14 g) was added. The mixture was stirred at room
25 temperature for 30 min, filtered through Celite, washed with THF, and the filtrate concentrated in vacuo. Chromatography (1-10% methanol in DCM) provided the title compound (5.85 g, 65%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.86-1.94 (m, 2H, CH) 2.44 (s, 3H, CH) 2.69-2.86 (m, 5H, CH, OH and NH) 3.51-3.58 (m, 1H, CH) 3.66-3.77 (m, 1H, CH) 7.09-7.12 (d, 2H, CH) 7.25-7.29 (d, 2H, CH). MS m/z 214 (M+H).

30 (f) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthalenecarboxamide.

To a stirred mixture of 3-nitro-1-naphthoic acid (Kice, JL, Lotey H; J. Org. Chem., 54, 3596 (1989) (0.76 g, 3.5 mmol) in dry DCM (12 mL) was added oxalyl chloride (0.38 mL, 4.38 mmol) and DMF (30 μ L). The solution was stirred at room temperature for 3 h and concentrated to provide the acid chloride (0.824 g, quantitative) as a off-white solid which
5 was used without further purification. To a stirred, cooled (0 °C) mixture of 3-(4-chlorophenyl)-4-methylamino-1-butanol (0.745 g, 3.5 mmol), DCM (30 mL) and 1N NaOH (4.37 mL) was added dropwise a solution of 3-nitro-1-naphthoyl chloride (0.824 g, 3.5 mmol) in DCM (12 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h, water added, the layers separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried
10 (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (0%, 50%, 100% EtOAc in Et_2O) provided the title compound (1.25 g, 87%) as a light yellow solid. MS m/z 413 (M+H).
(g) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide.

To a stirred cooled (-78 °C) solution of oxalyl chloride (0.4 mL, 4.55 mmol) in DCM (10 mL) was added a solution of DMSO (0.64 mL, 9.10 mmol) in DCM (5 mL). The solution
15 was stirred at -78 °C for 5 min and a solution of N-[2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthalenecarboxamide (1.25 g, 3.03 mmol) in DCM (6 mL) and DMSO (3.4 mL) was added dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 15 min and triethylamine (2.54 mL, 18.2 mmol) was added. The solution was then stirred at -78 °C for 30 min and at room temperature for 2 h. DCM (75 mL) and 1N HCl (75 mL) were added, the layers
20 separated, and the organic layer was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel; DCM in Et_2O , 1:1) provided the desired compound (1.15 g, 92%) as a light yellow solid. MS m/z 411 (M+H).

Example 4

25 N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) was reacted with N-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthalenecarboxamide and converted to the citrate salt. ^1H NMR (CDCl_3) (amide rotational
30

isomers evident) δ 8.19 (s), 7.92 (m), 7.67-7.32 (br m), 6.98-6.58 (br m), 4.49-3.98 (br m), 3.49-1.25 (br m), 0.87 (t, $J=7.5$); MS m/z 598.3 (M+H).

The requisite aldehyde was prepared as follows.

(a) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

5 Oxalyl chloride (195 μ L, 2.23 mmol) was added to a solution of 3-cyano-1-naphthoic acid (Example 1, sub-part (c)) (400 mg, 2.03 mmol) in DCM (10 mL). The solution was stirred for three hours, during which time three portions (30 μ L each) of 10% DMF in DCM were added. The solution was concentrated to a white powder under reduced pressure, dried under vacuum, and dissolved in DCM (15 mL). After cooling to 0 °C, N-[2-(4-chlorophenyl)-
10 4-hydroxybutyl]-N-methylamine (Example 3) (434 mg, 2.03 mmol, dissolved in 5 mL DCM) and NaOH (1.0 M, 2.54 mL) were added. After warming to room temperature stirring was continued overnight. The mixture was extracted with 30 mL portions of 0.5 M HCl and saturated sodium bicarbonate, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure to a light yellow foam (692 mg, 1.76 mmol, 87%). 1H NMR ($CDCl_3$) (amide
15 rotational isomers evident) δ 8.09 (s), 7.85 (m), 7.72-7.50 (br m), 7.43-4.35 (br m), 6.92 (d, $J=6.3$), 6.85 (d, $J=7.8$), 6.69 (m), 6.65 (m), 4.57 (br m), 3.99 (br m), 3.70 (m), 3.50-3.10 (br m), 2.67 (s), 2.03 (m), 1.89 (m), 1.58 (m); MS m/z 393.0 (M+H).

(b) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

A solution of DMSO (356 μ L, 5.01 mmol) in DCM (5 mL) was added dropwise over
20 5 min to a stirred solution of oxalyl chloride (219 μ L, 2.51 mmol) in DCM (5 mL) at -70 °C.

After stirring for 15 min, N-[2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (788 mg, 2.01 mmol) was added dropwise as a solution in DCM (5 mL).

Stirring was continued for 45 min at -70 °C, warmed to -45 °C, and stirred for 30 min.

The solution was cooled to -70 °C and triethylamine (1.41 mL, 10.03 mmol)
25 (dissolved in 5 mL of DCM) was added dropwise. After stirring 15 min, the mixture was allowed to warm to room temperature, diluted with DCM, and extracted with 0.5 M HCl (30 mL), saturated sodium bicarbonate (30 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated to a clear oil which was purified by chromatography (50% EtOAc in hexanes) to afford the product as a clear oil (543 mg, 1.39 mmol, 70%). 1H NMR ($CDCl_3$) (amide rotational isomers evident) δ
30 9.71 (s), 9.60 (s), 8.18 (m), 7.86 (t, $J=7.8$), 7.68-7.29 (m), 7.51 (m), 6.87, (t, $J=7.2$), 6.67 (d,

J= 8.4), 6.57 (m), 4.56 (br m), 3.98, (br m), 3.71, (br m), 3.42 (m), 2.97, (m), 2.67 (m); MS m/z 391.0 (M+H).

Example 5

5 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylsulfinyl-6-fluorophenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.**

Using standard reductive amination conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-(2-methylsulfinyl-6-fluorophenyl)-piperidine and converted to the citrate salt. MS m/z 650 (M+H); analysis for
10 $C_{35}H_{34}Cl_2N_3O_2SF \cdot 1.05 C_6H_8O_7 \cdot 1.1 H_2O$; calculated; C, 56.87; H, 5.15; N, 4.81; found; C, 59.88; H, 5.16; N, 4.71.

The requisite 4-(2-methylsulfinyl-6-fluorophenyl)-piperidine was prepared as follows.

(a) 4-(2,6-Difluorophenyl)-pyridine.

To a stirred mixture of 4-bromo-pyridine hydrochloride (1.12g, 5.76mmol),
15 tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.2 g, 0.173 mmol), benzene (12.5 mL) and sodium carbonate (2.14 g, 20.2 mmol) in water (10 mL) was added 2,6-difluorobenzene boronic acid (1.0 g, 6.33 mmol) in ethanol (3 mL). The mixture was heated under reflux overnight, extracted with EtOAc, dried (MgSO₄), filtered, concentrated, and purified by chromatography to afford the product as a white solid (0.19 g, 16%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (d, 2H), 7.40
20 (m, 3H), 7.05 (t, 2H). MS m/z 192 (M+H).

(b) 4-(2-Thiomethyl-6-fluorophenyl)-pyridine.

A mixture of 4-(2,6-difluorophenyl)-pyridine (0.45 g, 2.35 mmol), methyl mercaptan sodium salt (0.21 g, 3.00 mmol) in DMF (10 mL) was heated at 100 °C overnight. The mixture was diluted with EtOAc and saturated NaCl, the organic layer was dried, filtered,
25 concentrated, and purified by chromatography to afford the product as a yellow solid (0.44 g, 85%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (d, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.97 t, 1H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 220 (M+H).

(c) 4-(2-Thiomethyl-6-fluoro-phenyl)-piperidine.

A mixture of 4-(2-thiomethyl-6-fluorophenyl)-pyridine (0.54 g, 2.46 mmol), HCl (0.5
30 mL) and PtO₂ (0.54 g) in ethanol (20 mL) was shaken under hydrogen (50 psi) for 22 h. The mixture was filtered through Celite, washed with ethanol, concentrated and diluted with

EtOAc and saturated NaHCO_3 . The organic layer was dried, filtered, concentrated, and purified by chromatography to afford the product as pink solid (0.14 g, 25%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (q, 2H), 1.70 (m, 4H). MS m/z 226 (M+H).

5 (d) 4-(2-Methylsulfinyl-6-fluoro-phenyl)-piperidine.

A solution of 4-(2-thiomethyl-6-fluoro-phenyl)-piperidine (0.14 g, 0.62 mmol), Et_2O (5 mL), and 1N HCl in Et_2O (0.7 mL, 0.68 mmol) was stirred 5 min at room temperature and evaporated. To the residue in dioxane (3.7 mL) and ethanol (1.8 mL) was added sodium periodate (0.14 g, 0.654 mmol) in water (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at
10 room temperature for 9 days. Solvent was evaporated and the residue was dissolved in methanol (5 mL). KOH (0.035g, 0.62mmol) in methanol (2 mL) was added and the solution was filtered. The filtrate was concentrated and redissolved in DCM. The solution was filtered again and the filtrate was concentrated to give the product as light yellow oil (0.15 g, quantitative). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.70
15 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.74 (d, 1H), 1.56 (d, 1H). MS m/z 242 (M+H).

Example 6

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylsulfinyl-5-bromophenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

20 Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-(2-methylsulfinyl-5-bromophenyl)-piperidine and converted to the citrate salt. MS m/z 712 (M+H).

The requisite 4-(2-methylsulfinyl-5-bromophenyl)-piperidine was prepared as follows.

(a) N-Phenylmethoxy-carbonyl-4-(2-methylthio-5-bromophenyl)-piperidine.

25 A solution containing N-phenyl-methoxy-carbonyl-4-(2-methylthiophenyl)-piperidine (Jacobs, R; Shenvi, A; EP 630887) (100 mg) in glacial acetic acid (0.50 mL) was frozen in a dry-ice/acetone cooling bath. To the frozen mixture was added a solution of bromine (68 mg) in glacial acetic acid (1.00 mL) over 5 min. The reaction was warmed to room temperature over 1 h, heated at 40 °C for 30 min, cooled to 0 °C, then poured into crushed ice (25 mL).

30 The mixture was extracted with EtOAc (30 mL), washed with water (15 mL), saturated NaHCO_3 (3x15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated

under reduced pressure to afford the product as an oil (60 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.82 (br s, 2H), 3.04 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.99 (dd, J=9.0, 3.0, 1H), 7.18 (d, J=2.1, 1H), 7.23 (dd, J=9.0, 3.0, 1H), 7.29 (m, 5H); MS m/z 442, 444 (M+Na).

5 (b) N-Phenylmethoxy-carbonyl-4-(2-methylsulfinyl-5-bromophenyl)-piperidine.

To a solution containing N-phenyl-methoxy-carbonyl-4-(2-methylthio-5-bromophenyl)-piperidine (0.202 g) in methanol (0.67 mL), DCM (0.33 mL), and glacial acetic acid (1.0 mL) was added 30% H₂O₂ (48 µL) dropwise and stirred at room temperature for 18 h, then cooled and poured into ice-cold water (50 mL). The mixture was extracted with EtOAc
10 (3x75 mL), washed with saturated NaHCO₃ (2x20 mL), dried (MgSO₄), filtered, concentrated, and purified by chromatography (1:1 hexane:EtOAc, then EtOAc) to afford the product (250 mg) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.66 (br m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.90 (br m, 3H), 4.36 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.61 (dd, J=8.7, 2.1, 1H), 7.87 (d, J=8.4, 1H); MS m/z 458, 460 (M+Na).

15 (c) 4-(2-Methylsulfinyl-5-bromophenyl)-piperidine trifluoroacetate.

A solution containing N-phenyl-methoxy-carbonyl-4-(2-methylsulfinyl-5-bromophenyl)-piperidine (125 mg) in trifluoroacetic acid (7.0 mL) was heated to 80 °C for 45 min.

The reaction was cooled in an ice bath, diluted with DCM (25 mL), and concentrated.

The residue was re-dissolved and concentrated with three portions of DCM (20 mL) to
20 afford the product as a tan oil (140 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.91 (br m, 1H), 2.21 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.18 (br m, 3H), 3.52 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.5, 1H), 7.87 (d, J=8.4, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H); MS m/z 302, 304 (M+H).

Example 7

25 **N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(R,S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate.**

Using standard reductive amination conditions (except that acetic acid-sodium acetate buffer was substituted for acetic acid) N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (255 mg, 0.60 mmol) was reacted with 4-[(RS)-2-methylsulfinyl-
30 phenyl]piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ Jr; Veale, CA; WO 9516682) (201 mg, 0.595 mmol). converted to the citrate salt, and isolated by filtration from

Et₂O to afford the title compound (290.7 mg) as a white powder. MS m/z 632 (M+H); analysis for C₃₃H₃₅Cl₂N₃O₂S • C₆H₈O₇ • H₂O: calculated: C, 58.43; H, 5.38; N, 4.98; found: C, 58.20; H, 5.28; N, 4.95.

5 **Example 8**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(R)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate.

Using standard reductive amination conditions (except that acetic acid-sodium acetate buffer was substituted for acetic acid) N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (468 mg, 1.1 mmol) was reacted with 4-[(R)-2-methylsulfinylphenyl]-piperidine (piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ Jr; Veale, CA; WO 9516682) (232 mg, 1.04 mmol), converted to the citrate salt, and isolated by filtration from Et₂O to afford the title compound (651.2 mg) as a white powder. MS m/z 632 (M+H); analysis for C₃₃H₃₅Cl₂N₃O₂S • C₆H₈O₇ • H₂O: calculated: C, 58.43; H, 5.38; N, 4.98; found: C, 58.10; H, 5.20; N, 4.82.

Example 9

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-6-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard acylation conditions 6-cyano-1-naphthoyl chloride (prepared from 6-cyanonaphthoic acid using oxalyl chloride) was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (Example 1, sub-part (b)) and the product was converted to the citrate salt. Analysis for C₃₃H₃₅Cl₂N₃O₂S • 1.0 • C₆H₈O₇ • 0.9 • H₂O: calculated: C, 58.56; H, 5.37; N, 5.00. found: C, 58.64; H, 5.23; N, 4.81.

The intermediate 6-cyano-1-naphthoic acid was prepared as described below and proved to be advantageous over a previously published method (Dewar, MJS and Grisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 84, 3541 (1962)).

(a) Methyl 6-hydroxy-1-naphthoate.

To a stirred solution of 6-hydroxy-1-naphthoic acid (2.5 g, 13.3 mmol) in DCM (44 mL) was added oxalyl chloride (1.45 mL, 16.6 mmol) and 2 drops of DMF. The solution was

stirred at room temperature for 4.5 h and concentrated. Methanol (20 mL) was added to the reaction mixture and the solution was heated under reflux for 15 min. The solution was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel; 1% and 2% methanol in DCM) provided the title compound as a yellow solid (2.22 g, 83%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (s, 3H, CH₃) 5.54 (s, 1H, OH) 7.20-7.26 (m, 2H, ArH) 7.41-7.46 (t, 1H, ArH) 7.83-7.86 (dd, 1H, ArH) 8.01-8.04 (dd, 1H, ArH) 8.80-8.85 (d, 1H, ArH). MS m/z 203 (M+H).

(b) Methyl 6-trifluoromethylsulfonyloxy-1-naphthoate.

To a stirred cooled (0 °C) solution of methyl 6-hydroxy-1-naphthoate (2.15 g, 10.6mmol) in DCM (50 mL) was added triethylamine (1.48 mL, 10.6 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (1.79 mL, 10.6 mmol). The solution was poured into saturated sodium bicarbonate, the layers separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc.

The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to provide the title compound as a yellow oil (4.23 g). ¹H-NMR (CDCl₃) (contains triethylamine) δ 4.00 (s, 3H, CH₃) 7.48-7.52 (dd, 1H, ArH) 7.60-7.65 (t, 1H, ArH) 7.80-7.81 (d, 1H, ArH) 8.04-8.07 (d, 1H, ArH) 8.28-8.32 (d, 1H, ArH) 9.06-9.09 (d, 1H, ArH). MS m/z 335 (M+H).

(c) Methyl 6-cyano-1-naphthoate.

To a stirred solution of methyl 6-trifluoromethylsulfonyloxy-1-naphthoate (3.5 g, 10.5 mmol) in DMF (14 mL) was added zinc cyanide (0.86 g, 7.33 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.48 g, 0.415 mmol). The solution was heated at 80 °C for 45 min and poured into a solution of saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel; EtOAc in hexane, 1:9) provided the title compound (1.00 g, 45% over 2 steps) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H, CH₃) 7.65-7.67 (t, 1H, ArH) 7.73-7.76 (dd, 1H, ArH) 8.07-8.10 (d, 1H, ArH) 8.28 (d, 1H, ArH) 8.35-8.38 (d, 1H, ArH) 9.10 (d, 1H, ArH). MS m/z 212 (M+H).

(d) 6-Cyano-naphthoic acid.

To a stirred solution of methyl 6-cyano-1-naphthoate (1.0 g, 4.73 mmol) in THF (55 mL) and water (22 mL) was added 1N NaOH (10 mL, 9.93 mmol) and enough methanol to

clarify the solution. The solution was stirred at room temperature overnight and concentrated in vacuo. The aqueous residue was acidified to pH 1 with 1N HCl and extracted with EtOAc.

The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to provide the desired compound (0.767 g, 82%) as a white solid. ¹H-NMR (DMSO d₆) δ 7.75-7.80 (t, 1H, ArH) 7.91-7.95 (dd, 1H, ArH) 8.25-8.36 (m, 2H, ArH) 8.71 (d, 1H, ArH) 9.02-9.08 (d, 1H, ArH) 13.4 (s, 1H, acid). MS m/z 196 (M-1).

Example 10

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-4-cyano-1-naphthamide citrate.

A mixture containing 4-cyano-1-naphthoic acid (0.090 g, 0.45 mmol), DCM (3 mL), oxalyl chloride (0.063 g, 0.50 mmol) and DMF (approximately 5 µL) was stirred for 3 h and concentrated to provide 4-cyano-1-naphthoyl chloride as an off-white solid which was used directly. Using standard acylation conditions 4-cyano-1-naphthoyl chloride (0.090 g) was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methylamine to afford the free base (0.215 g) which was converted to the citrate salt. MS m/z 631 (M+H).

The requisite 4-cyano-1-naphthoic acid was prepared as follows.

(a) Methyl 4-bromo-1-naphthoate.

A solution of 4-bromo-1-naphthoic acid (Fischer, A; et al, J. Chem. Soc., 1426 (1958)) oxalyl chloride (2.56 g), and DMF (5 µL) in DCM (100 mL) was stirred for 3 h, concentrated, then redissolved in DCM (5 mL). Methanol was added and stirring continued overnight.

Following concentration and purification by chromatography (DCM) the product was afforded as a white solid (4.85 g). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.83-8.77 (m, 1 H), 8.31-8.25 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.82-7.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3 H); MS m/z 265 (M+H).

(b) 4-cyano-1-naphthoic acid.

A solution of methyl 4-bromo-1-naphthoate (0.509 g) copper (I) cyanide, (0.174 g), 1 drop of pyridine, and DMF (5 mL) was heated under reflux at 180 °C for 5 h. The hot solution was poured into 10 mL of aqueous concentrated NH₄OH and extracted with DCM.

The organic phase was washed successively with 1N HCl (20 mL) and brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to afford methyl 4-cyano-1-naphthoate a colorless

oil (0.213 g). MS m/z 196 (M-1). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.74-8.69 (m, 1 H), 8.29-8.15 (m, 3 H), 7.92-7.83 (m, 2H), 3.99 (s, 3 H). The methyl ester was saponified by stirring a solution of the methyl ester, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 equivalent), THF (3 mL), water (1 mL) and methanol (1 mL) overnight at room temperature. The solution was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with Et_2O . The aqueous layer was acidified to pH 2 by addition of 1N HCl and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with water (30 mL) and brine (40 mL), dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated to afford 4-cyano-1-naphthoic acid as an oil.

10 **Example 11**

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3,6-dicyano-1-naphthamide citrate.

Using standard acylation conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine was reacted with 3,6-dicyano-1-naphthoyl chloride (prepared from 3,6-dicyano-1-naphthoic acid using oxalyl chloride) and the product was converted to the citrate salt. MS m/z 657.2 (M+H).

The requisite carboxylic acid was prepared as follows.

(a) 3-Cyano-6-methoxy-1-naphthoic acid.

A solution of ethyl 3-bromo-6-methoxy-1-naphthoate (Wrobel, et al; J. Med. Chem., 20 34, 2504 (1991) (206 mg, 0.66 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$, and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (36 mg, 0.031 mmol) in DMF (12 mL) was stirred at 80 °C for 1 h. The mixture was diluted with DCM, washed with water, dried (MgSO_4), filtered and concentrated to a yellow precipitate, and purified by chromatography (5% EtOAc in hexanes) to afford methyl 3-cyano-6-methoxy-1-naphthoate as a white powder (150 mg, 0.588 mmol, 88%). The ester 25 was saponified by stirring in 2% water in THF with 1.5 equivalents of LiOH at 80 °C for 3 h to afford the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.99 (d, $J=9.6$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=9.3$, 2.7, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J=2.4$, 1H).

(b) 3-Cyano-6-hydroxy-1-naphthoic acid.

A mixture of ethyl 3-cyano-6-methoxy-1-naphthoate (715 mmol, 2.80 mmol) and 30 pyridine hydrochloride (4.0 g) was heated at 200 °C for 3 h. After cooling the solid was dissolved in 1N HCl and extracted into DCM, dried (MgSO_4), filtered and concentrated to a

tan precipitate (559 mg, 2.62 mmol, 94%). ^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 8.73 (d, $J=9.3$, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (m, 2H).

(c) Ethyl 3-cyano-6-hydroxy-1-naphthoate.

To a stirred solution 3-cyano-6-hydroxy-1-naphthoic acid (363 mg, 1.70 mmol),
5 oxalyl chloride (1.0 mL) in DCM (15 mL) was added 3 drops of DMF over 2 h. The solvent
was removed under reduced pressure, methanol (20 mL) was added, followed by triethyl-
amine (0.5 mL). After stirring for 2 h the solvent was removed under reduced pressure, the
residue was dissolved in DCM, washed with 1N HCl, then saturated sodium bicarbonate,
dried (MgSO_4), and concentrated to a yellow precipitate (346 mg, 1.52 mmol, 89%). ^1H NMR
10 (CDCl_3) δ 8.92 (d, $J=9.3$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=9.3$, 2.1, 1H), 7.26 (s,
2H), 4.02 (s, 3H).

(d) Ethyl 3-cyano-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1-naphthoate.

To a cooled (0 °C) solution of ethyl 3-cyano-6-hydroxy-1-naphthoate (346 mg, 1.52
mmol) and triethylamine (254 μL) in DCM was added trifluoromethanesulfonic anhydride
15 (307 μL). The mixture was allowed to warm to room temperature with mixing, and after 2 h
was quenched by addition of methanol (2 mL), concentrated, and purified by chromatography
(20% EtOAc in hexanes) to afford the product as a white precipitate (438 mg, 1.22 mmol,
80%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.20 (d, $J=9.6$, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (d, $J=2.7$, 1H), 7.66 (dd,
 $J=9.6$, 2.7, 1H), 4.06 (s, 3H).

20 (e) Ethyl 3,6-dicyano-1-naphthoate.

A solution of ethyl 3-cyano-6-trifluoromethylsulfonyloxy-1-naphthoate (438 mg, 1.22
mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (86 mg, 0.732 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (59 mg,
0.051 mmol) in DMF (8 mL) was stirred at 80 °C for 1 h. The mixture was diluted with Et_2O ,
washed with water, dried, (MgSO_4), filtered, and concentrated. Following chromatographic
25 purification (DCM) the product was recovered as a white powder (267 mg, 1.13 mmol, 93%).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.18 (d, $J=9.0$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (dd,
 $J=9.0$, 1.5, 1H), 4.06 (s, 3H). The ester was saponified by stirring with 1.2 equivalents of
LiOH in 3% water in THF at 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced
pressure and diluted with DCM resulting in precipitation of the desired product which was
30 isolated as a white powder by filtration.

Example 12

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3,4-dicyano-1-naphthamide citrate hydrate.

To a stirred solution of 3,4-dicyano-1-naphthoic acid (121 mg, 0.542 mmol) in dry
5 DCM (5 mL) was added oxalyl chloride (80.0 mg, 0.63 mmol) and DMF (10 μ L). After 3 h at room temperature DCM was removed in vacuo to afford 3,4-dicyano-1-naphthoyl chloride.

Using standard acylation conditions 3,4-dicyano-1-naphthoyl chloride was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (271 mg, 0.597 mmol), converted to the citrate salt, and isolated by filtration
10 from Et₂O to afford the title compound (291.7 mg) as a white powder. MS m/z 657 (M+H); analysis for C₃₆H₃₄Cl₂N₄O₂S • C₆H₈O₇ • H₂O: calculated: C, 58.13; H, 5.11; N, 6.46; found: C, 58.20; H, 5.03; N, 6.36.

The required 3,4-dicyano-1-naphthoic acid was prepared as follows.

3,4-Dicyano-1-naphthoic acid.

15 A mixture containing methyl 3,4-dibromo-1-naphthoate (126 mg, 0.366 mmol), copper (I) cyanide (618 mg, 6.89 mmol), pyridine (0.1 mL), and dry N-methylpyrrolidinone (2.0 mL) was heated at approximately 150 °C for 1 h, cooled to room temperature, diluted with water, NH₄OH and EtOAc. The mixture was stirred briefly and filtered. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with additional EtOAc. The combined
20 organic extracts were washed (dilute aqueous NH₄OH and saturated NaHCO₃), dried (Na₂SO₄), filtered, and EtOAc was removed in vacuo. The products were separated by chromatography (5-15% EtOAc in hexane and hexane:DCM (2:1)) to afford methyl 3,4-dicyano-1-naphthoate (22 mg; 25%) [¹H NMR (CDCl₃) δ 9.01 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 4.08 (s, 3H); MS (EI) m/z 236 (M)], methyl 3-bromo-4-cyano-1-naphthoate
25 (21.9 mg; 20.6%) [¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.05 (s, 3H); MS (EI) m/z 289 (M).], and methyl 4-bromo-3-cyano-1-naphthoate (28.3 mg; 26.6%) [¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 4.04 (s, 3H); MS (EI) m/z 289 (M)]. The esters were separately saponified by stirring with 1.1-1.2 equivalents of LiOH in THF:water:methanol (20:10:1) at room temperature. The solutions
30 were concentrated in vacuo, diluted with additional water, acidified with 1N HCl, extracted with EtOAc, dried (Na₂SO₄), filtered, and the EtOAc was removed in vacuo to afford the

individual carboxylic acids. Prior to use, the 3,4-dicyano-1-naphthoic acid was further purified by chromatography (10-20% methanol in DCM) to afford the title compound (15.3 mg, 87%) as an off-white solid. MS (EI) m/z 222 (M).

The required 3,4-dibromo-1-naphthoate was prepared as follows.

5 (a) Methyl 3,4-dibromo-1-naphthoate.

To a stirred mixture of anhydrous cupric bromide (7.95 g, 35.6 mmol) and dry acetonitrile (30 mL) was added a solution of methyl 3-amino-1-naphthoate (Adcock, W; Dewar, MJS; J. Am. Chem. Soc., 89, 386 (1967)) (2.35 g, 11.68 mmol) in dry acetonitrile (10 mL). The dark mixture was stirred at room temperature for 2 h, cooled (ice bath), and tert-
10 butyl nitrite (1.83 g, 17.76 mmol) added dropwise over approximately 10 min.. The dark green-black mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was treated with water (100 mL) and 3N HCl (100 mL), concentrated in vacuo, and extracted with DCM. The DCM extracts were washed (saturated NH_4Cl), dried (Na_2SO_4), filtered, DCM was removed in vacuo, and the residue purified by chromatography (4:1
15 hexane:DCM) to afford the desired compound (3.72 g; 93%) as an off-white solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.89 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.01 (s, 3H); MS (EI) m/z 344 (M).

Example 13

20 **N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.**

Using standard reductive amination conditions 4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) was reacted with N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naph-
25 thamide and converted to the citrate salt. MS m/z 620 (M+H). Analysis for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.0 \text{ C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: calculated: C, 57.89; H, 5.47; N, 5.06. found: C, 57.78; H, 5.32; N, 4.96.

The required aldehyde was prepared as follows.

(a) 2-[[3-Cyano-3-(3,4-difluorophenyl)]propyloxy]-2H-tetrahydropyran.

30 To a stirred cooled (0°C) mixture of 60% sodium hydride (4.12 g, 103mmol) in THF (95 mL) was added dropwise a solution of 3,4-difluorobenzyl cyanide (15.0 g, 98 mmol) in

THF (25 mL) and the solution was stirred at room temperature for 3 h. The solution was cooled (ice bath) and 2-(2-bromoethoxy)-2H-tetrahydropyran (20.5 g, 98 mmol) was added dropwise and the solution stirred at room temperature overnight. Saturated ammonium chloride was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic
5 extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography (20%, 90% and 95% DCM in hexane) provided the title compound (16.05 g, 58%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.55-1.63 (m, 4H, CH₂) 1.75-1.80 (m, 2H, CH₂) 2.10-2.19 (m, 2H, CH₂) 3.52-3.58 (m, 2H, CH₂) 3.82-4.06 (m, 2H, CH₂) 4.08-4.11 (t, 1H, CH) 4.56-4.60 (m, 1H, CH) 7.08-7.27 (m, 3H, ArH).

10 (b) 2-[[4-Amino-3-(3,4-difluorophenyl)]butyloxy]-2H-tetrahydropyran.

To a mixture of Raney Nickel (5.6 g) in ethanol (20 mL) was added 2-[[3-cyano-3-(3,4-difluorophenyl)]propyloxy]-2H-tetrahydropyran (8.34 g, 89.4 mmol) in ethanol (144 mL). Ammonium hydroxide (30%, 120 mL) was added and the mixture was set on Parr apparatus under hydrogen (50 psi) for 4 days. The hydrogenation reaction was combined with
15 a similar reaction (7.70 g, 27.4 mmol of starting nitrile) and filtered through Celite. The filtrate was concentrated, DCM and water were added and the layers separated. The organic layer was washed twice with water, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo to yield 15.40 g (95%) of the title compound as a yellow oil. MS m/z 286 (M+H).

(c) 4-Amino-3-(3,4-difluorophenyl)-1-butanol.

20 To a stirred cooled (5°C) solution of 2-[[4-amino-3-(3,4-difluorophenyl)]butyloxy]-2H-tetrahydropyran (14.18 g, 49.7 mmol) in methanol (100 mL) was added dropwise 6N HCl (11 mL) and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into water and DCM, and the layers separated. The aqueous phase was basified with 5N NaOH and extracted with DCM. The combined DCM extracts were dried (Na₂SO₄),
25 filtered, and concentrated in vacuo to provide the title compound as a white solid (8.45 g, 85%). ¹H-NMR (300 CDCl₃) δ 1.80-1.94 (m, 2H, CH) 2.28 (br s, 3H, NH₂, OH) 2.69-2.76 (m, 1H, CH) 2.81-2.88 (dd, 1H, CH) 2.94-2.99 (dd, 1H, CH) 3.49-3.57 (m, 1H, CH) 3.64-3.71 (m, 1H, CH) 6.88-7.18 (m, 3H, ArH). MS m/z 202 (M+H).

(d) 3-(3,4-Difluorophenyl)-4-(ethoxycarbonylamino)-1-butanol.

30 Ethyl chloroformate (3.9 mL, 40.8 mmol) was added dropwise to a stirred cooled

(-40 °C) solution of 4-amino-3-(3,4-difluorophenyl)-1-butanol (7.45 g, 37 mmol) and triethylamine (5.94 mL, 42.6 mmol) in DCM (180 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 min and at room temperature overnight. The material was washed twice with 1N HCl, twice with saturated sodium bicarbonate; dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed to provide the title compound (8.85 g, 88%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18-1.23 (t, 3H, CH) 1.72-1.98 (m, 3H) 2.96-3.00 (m, 1H, CH) 3.24-3.29 (m, 1H, CH) 3.45-4.04 (m, 3H, CH), 4.06-4.14 (m, 2H, CH) 4.66 (br. s, 1H, OH or NH) 6.91-7.37 (m, 3H, ArH). MS m/z 274 (M+H).

(e) 3-(3,4-Difluorophenyl)-N-methyl-4-amino-1-butanol.

To a stirred cooled (-10 °C) mixture of lithium aluminum hydride (2.46 g, 65 mmol) and dry THF (50 mL) was added dropwise a solution of 3-(3,4-difluorophenyl)-4-(ethoxycarbonylamino)-1-butanol (8.85 g, 32.4 mmol) in THF (40 mL). The solution was heated under reflux for 1.25 h, cooled (ice bath) and saturated sodium sulfate (150 mL) solution was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr, filtered through Celite, washed with THF and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in DCM, washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by chromatography (2-5% and 10% methanol in DCM) provided the title compound (5.20 g, 75%) as a pale green oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.85-1.96 (m, 2H, CH) 2.45 (s, 3H, CH_3) 2.74-2.85 (m, 3H, CH) 3.37 (br s, 2H, NH, OH) 3.50-3.58 (m, 1H, CH) 3.66-3.73 (m, 1H, CH), 6.87-7.35 (m, 3H, ArH). MS m/z 216 (M+H).

(f) N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide.

To a stirred cooled (0°C) mixture of 3-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-4-amino-1-butanol (0.781 g, 3.63 mmol) in DCM (30 mL) and 1N NaOH (4.53 mL) was added dropwise a solution of 3-nitro-1-naphthoyl chloride (Example 3) (0.855 g, 3.63 mmol) in DCM (12 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 2.5h, water was added and the mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by chromatography (0%, 50%, 100% EtOAc in Et_2O) provided the title compound (1.25 g, 83%) as a light yellow solid. MS m/z 415 (M+H).

(g) N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide.

To a stirred cooled (-78 °C) solution of oxalyl chloride (0.39 mL, 4.52 mmol) in DCM (10 mL) was added DMSO (0.64 mL, 9.05 mmol) in DCM (5 mL). The solution was stirred

at -78 °C for 5 min and a solution of N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide (1.25 g, 3.02 mmol) in DCM (6 mL) and DMSO (3.4 mL) was added dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 15 min and triethylamine (2.52 mL, 18.1 mmol) was added. Stirring was continued at -78 °C for 30 min and then at room temperature
5 for 2 h. DCM (75 mL) and 1N HCl (75 mL) were added, the layers separated, and the organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by chromatography (silica gel; 50% Et₂O in DCM (v/v)) provided the desired compound (1.15 g, 93%) as a light yellow solid. MS m/z 413 (M+H).

10 **Example 14**

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:0.75).

To a stirred solution of 3-nitro-1-naphthoic acid (Kice, JL; Lotey H; J. Org. Chem., 54, 3596 (1989)) (0.36 g, 1.66 mmol) in DCM (2 mL) was added oxalyl chloride (0.26 g, 2.06
15 mmol) dropwise via syringe. DMF (5 µL) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. DCM was removed in vacuo, toluene (2 mL) was added and also removed in vacuo. The residue was dried under high vacuum for 2 h and used without further purification. Using standard acylation conditions 3-nitro-1-naphthoyl chloride was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-
20 methylamine and converted to the citrate salt. MS: 652 (M+H); analysis for C₃₄H₃₅C₁₂N₃O₄S C₆H₈O, 0.75•H₂O: calculated: C, 56.87; H, 5.13; N, 4.97; found: C, 56.01; H, 5.17; N, 4.80. The title compound was also converted to the citrate hydrate etherate (1.0:1.0:0.5:0.15).

Example 15

25 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-6-nitro-1-naphthamide citrate.**

A solution of 6-nitro-1-naphthoic acid (0.2 g, 0.922 mmol) (Dewar, MJS and Grisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 84, 3541 (1962)) in thionyl chloride (2 mL) was heated under reflux for 3 h. The solution was concentrated in vacuo then residual solvent was coevaporated twice
30 with toluene to yield the acid chloride (0.217 g, quantitative) as a off white solid which was used without further purification. Using standard acylation conditions 6-nitro-1-naphthoyl

chloride was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine, converted to the citrate salt, and isolated by filtration from Et₂O MS m/z 652 (M+H); analysis for C₃₄H₃₅Cl₂N₃O₄S C₆H₈O₇•H₂O: calculated: C, 55.68; H, 5.26; N, 4.87; found: C, 55.78; H, 5.20; N, 4.75.

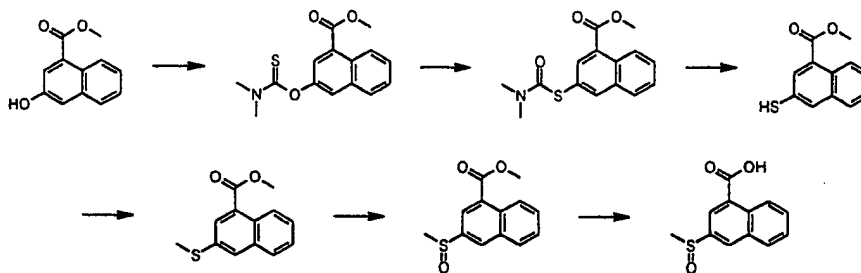
5

Example 16

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinylpiperidinyl]butyl]-N-methyl-3-methylsulfonyl-1-naphthamide.

Using standard acylation conditions 0.450 g of N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-
10 [(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinylpiperidinyl]butyl]-N-methylamine (Example 1, sub-part (b)) was reacted with 0.234 g of 3-methylsulfinyl-1-naphthoyl chloride and the resulting product was converted to the hydrochloride salt. The requisite acid chloride was prepared from the corresponding acid using oxalyl chloride; under these conditions the sulfoxide was oxidized to the sulfone. ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.9 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.2 (m,
15 3H), 3.4 (s, 3H), 7.0-8.0 (m, 11H), 8.3 (m, 1H), 8.6 (s, 1H); MS m/z 685 (M+H); mp 175-180 °C.

The requisite 3-methylsulfinyl-1-naphthoic acid was prepared as follows.



20

(a) Methyl 3-N,N-dimethylthiocarbamoyloxy-1-naphthoate.

A solution of 3-hydroxy-1-naphthoate in DMF (100 mL) was treated with 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (2.24 g) and N,N-dimethylthiocarbomoyl chloride (2.48 g). After stirring for 16 h at ambient temperature the mixture was poured into ice cold water (200 mL),
25 stirred for 4 h, and filtered to collect the solid which was washed with water and dried to afford titled material. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.4 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=5, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.0 (d, J=5, 1H), 9.0 (d, J=15, 1H), MS m/z 258 (M-OCH₃).

(b) Methyl 3-(N,N-dimethylcarbamoylthio)-1-naphthoate.

A solution of methyl 3-N,N-dimethylthiocarbamoyloxy)-1-naphthoate in N,N-dimethylaniline (30 mL) was heated under reflux for 20 h, cooled, and poured into concentrated hydrochloric acid containing ice. The solid precipitate was collected by
5 filtration, washed with water, and dried to obtain the titled material. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.0 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (d, J=10, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (d, J=2, 1H), 9.0 (d, J=10, 1H); MS m/z 258 (M-OMe).

(c) 3-Thio-1-naphthoic acid.

A solution of 0.91 g of methyl 3-N,N-dimethylcarbamoylthio-1-naphthoate in
10 methanol was treated with 1.3 g of potassium hydroxide and the reaction mixture was heated under reflux for 1h. The mixture was concentrated, dissolved in water and extracted with Et₂O. The aqueous layer was acidified with hydrochloric acid and the resulting precipitate was filtered and dried to afford 0.56 g of the titled product.

(d) Methyl 3-thiomethyl-1-naphthoate.

15 A solution of 3-thio-1-naphthoic acid in DMF was treated with 1.36 g of potassium carbonate followed by 0.62 mL of methyl iodide and heated to 80 °C for 4h. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried, concentrated, and purified by chromatography. Elution with 9:1 hexane:EtOAc afforded 0.545 g of the titled product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.6 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.5 (m,
20 2H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (m, 1H); MS m/z 233.

(e) Methyl 3-methylsulfinyl-1-naphthoate.

A solution of methyl 3-thiomethyl-1-naphthoate in THF was treated with sodium periodate dissolved in 10 mL of water. After stirring for 1 h the mixture was concentrated, diluted with water, and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated
25 under reduced pressure to afford the titled product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.9 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (d, J=15, 1H), 8.3 (d, J=5, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.0 (d, J=15, 1H); MS m/z 249 (M+H).

(f) 3-Methylsulfinyl-1-naphthoic acid.

Methyl 3-methylsulfinyl-1-naphthoate was converted to the desired material by
30 heating a solution of the material in methanol (10 mL) and 1N sodium hydroxide (2 mL) under reflux for 1 h. The reaction mixture was acidified with 5% HCl, extracted with ethyl

acetate and the organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.15 (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); MS m/z 235 (M+H).

5 **Example 17**

N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-[4-(S)-2-(methylsulfinyl)-phenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.255g, 0.65 mmol) was reacted with 4-[(S)-2-methylsulfinyl-phenyl]-piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.;
10 Veale, CA., WO 9516682) (0.155g, 0.65 mmol) and converted to the citrate salt (white solid, 0.25g, 64%). MS m/z 600 (M+H); analysis for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 1.0 \text{ C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$: calculated: C, 60.13; H, 5.66; N, 5.13; found: C, 60.16; H, 5.60; N, 5.05.

The required N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was prepared as follows.
15

(a) N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthalenecarboxamide.

To a stirred cooled (0°C) mixture of 3-(3,4-difluorophenyl)-N-methyl-4-amino-1-butanol (Example 13 subpart (e)) (0.48g, 2.23 mmol), 14 mL DCM and 10% aqueous NaOH
20 (2.80 mL) was added via cannula a solution of 3-cyano-1-naphthoyl chloride in 10 mL DCM and the mixture stirred overnight while warming to ambient temperature. The reaction was poured into a mixture of water and DCM, the organic phase was collected, washed twice and dried (Na_2SO_4). The product was purified by chromatography (30% ether in hexane and 50% ether in hexane) to yield the title compound as a white solid (0.65g, 74%). MS m/z 395
25 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93-2.06 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.17-3.74 (m, 6H), 7.17-7.90 (m, 8H), 8.21 (s, 1H).

(b) N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

To a stirred cooled (-78°C) solution of oxalyl chloride (0.22 mL, 2.47 mmol) and DCM (8.0 mL) was added via cannula a solution of DMSO (0.35 mL, 4.93 mmol) and DCM
30 (5 mL), and the mixture stirred for 5 min. A solution of N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthalenecarboxamide (0.65g, 1.65 mmol), DCM (8.0

mL) and DMSO (1.9 mL) was added slowly via cannula followed after 15 min by triethylamine (1.38 mL, 9.87 mmol.). After an additional 15 min the ice bath was removed and reaction stirred at ambient temperature overnight. Purification by chromatography (1:1 hexane in ether) provided the desired compound as a white solid (0.516g, 80%). MS m/z 393 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.24-3.31 (d, 1H), 3.60-3.83 (m, 2H), 7.22-7.91 (m, 8H), 8.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

Example 18

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(methylsulfonyl)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(2-methylsulfonylphenyl)piperidine (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CA; Veale, CA. WO 9516682) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide. The product was converted to the citrate salt. MS m/z 648 (M+H); analysis for C₃₅H₃₅Cl₂N₃O₃S • C₆H₈O₇; calculated: C, 58.57; H, 5.15; N, 5.00. found: C, 58.92; H, 5.31; N, 5.01.

Example 19

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-oxoethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

A solution of 4-(2-oxoethylphenyl)-piperidine-N-Boc-amine was stirred in a solution of DCM (3 mL) and trifluoroacetic acid (1 mL) for 1 h, concentrated under reduced pressure, residual solvent was coevaporated twice from methanol, and dried under high vacuum to provide the N-deprotected 4-(2-acetylphenyl)piperidine. Using standard reductive amination conditions 4-(2-acetylphenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 612 (M+H).

4-(2-Oxoethylphenyl)-piperidine-N-Boc-amine was prepared as follows.

(a) 4-(2-Oxoethylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-N-Boc-amine.

Based on the procedure of Laborde, E; Kiely, JS; Lesheski, LE; Schroeder, MC; J. Het. Chem.; 28, 191, (1991), a solution of 4-(tributylstannyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-N-Boc-amine (2.0 g, 4.04 mmol), 2'-bromoacetophenone (653 μL, 4.85 mmol), and tetrakis-

(triphenylphosphine) palladium (480 mg) was stirred at 100 °C in toluene (35 mL). After 3 h, a second portion of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (450 mg) was added. After a total of 7 h the reaction mixture was allowed to cool and stirring was continued overnight. The reaction mixture was concentrated and partially purified by chromatography (10-30% EtOAc in hexanes) (774 mg, 2.57 mmol, 64%). To remove trace tin-containing impurities, the material was further purified by preparative HPLC (C18, 10-100% CH₃CN in water with 0.1% TFA). MS m/z 324 (M+Na). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (d, J=7.5, 1H), 7.45 (t, J=7.5, 1H), 7.35 (t, J=7.5, 1H), 7.22 (t, J=7.5, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.02 (d, J=2.7, 2H), 3.66 (t, J=5.7, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

10 (b) 4-(2-Oxoethylphenyl)-piperidine-N-Boc-amine.

A mixture of 4-(2-acetylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-N-Boc-amine (475 mg, 1.57 mmol) and 10% Pd/C (150 mg) was stirred in methanol (30 mL) under hydrogen (1 atm) for 16 h, filtered through Celite, washed with DCM, and concentrated to afford the product as a yellow oil (397 mg, 1.31 mmol, 83%). MS m/z 204 (M-Boc).

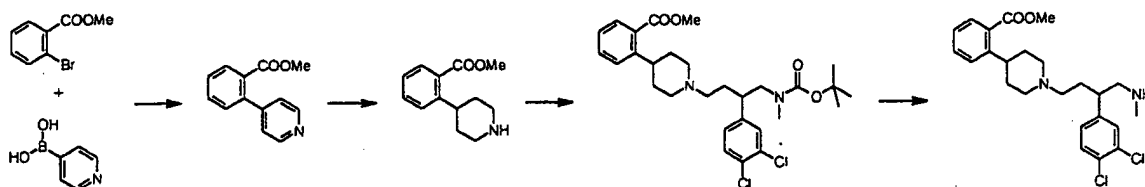
15

Example 20

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methoxycarbonylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyanonaphthamide citrate.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methoxycarbonylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-
20 N-methylamine hydrochloride (0.155 g) was dissolved in DCM (10 mL), triethylamine (0.061 g) was added followed by 3-cyano-1-naphthoyl chloride (0.069 g). The mixture was stirred overnight, diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with EtOAc. The organic phase was dried and evaporated. The residue was purified by chromatography with DCM:methanol (30:1) as the eluent to give the free base (0.170 g) which was converted to the
25 citrate salt. MS: m/z 658 (M+H). ¹H NMR (DMSO d₆) δ 8.80-6.70 (m, 13H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.55 (m, 3H, N-CH₃)

The requisite amine was prepared as follows.



(a) 4-(2-Methoxycarbonylphenyl)pyridine hydrochloride.

5 Methyl 2-bromobenzoate (1.400 g) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.225 g) were combined in dry 1,2-dimethoxyethane (50 mL) under nitrogen. The mixture was stirred for 20 minutes then pyridine-4-boronic acid (0.800 g) (prepared according to the method described by Lamothe, M; Pauwels, PJ; Belliard, K; Schambel, P; and Halazy, S; J. Med. Chem., 40, 3542 (1997)) was added followed immediately by a solution of sodium
10 carbonate (1.610 g) in water (15 mL). The mixture was heated under reflux for 5 h, then extracted with EtOAc. The organic extracts were dried, evaporated, and the residue was purified by chromatography with DCM:methanol (20:1) as the eluent to give the pyridine free base. The free base was dissolved in DCM and treated with an excess of ethereal hydrogen chloride to provide the title compound (0.900 g) as a white solid. MS: m/z 214 (M+H). ¹H
15 NMR (CDCl₃) δ 8.63 (d, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.55 (m, 3h), 7.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

(b) 4-(2-Methoxycarbonylphenyl)piperidine hydrochloride.

4-(2-Methoxycarbonylphenyl)pyridine hydrochloride (0.595 g) was dissolved in acetic acid (30 mL), platinum dioxide (0.240 g) was added and the mixture shaken under hydrogen (50 psi) for 3 h. The solution was filtered, acidified with 4M HCl and evaporated to provide
20 the piperidine hydrochloride (0.243 g) as a white solid. MS: m/z 220 (M+H).

(c) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methoxycarbonylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-N-Boc-amine.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-N-Boc-amine (0.261 g) (Miller, SC; WO 9505377) was added to a solution of 4-(2-methoxycarbonylphenyl)piperidine
25 hydrochloride (0.600 g) and triethylamine (0.282 g) in methanol (30 mL). The mixture was stirred for 5 minutes then a methanol (3 mL) solution of sodium cyanoborohydride (0.250 g) was added. The reaction was stirred overnight at ambient temperature. Methanol was evaporated and the residue partitioned between EtOAc (20 mL) and aqueous sodium bicarbonate (10 mL). The organic phase was dried and evaporated. The residue was purified

by chromatography, with EtOAc as the eluent, to give the desired compound (0.600 g). MS: m/z 549 (M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81-7.05 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 3.60-1.85 (m, 19H), 1.41 (s, 9H).

(d) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methoxycarbonylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-

5 N-methylamine hydrochloride.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-carboxymethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-N-Boc-amine (0.085 g) was dissolved in EtOAc (5 mL), cooled to 0 °C and hydrogen chloride was bubbled through the solution for 5 min. The solution was stirred an additional 5 min then evaporated and used directly in the subsequent reaction.

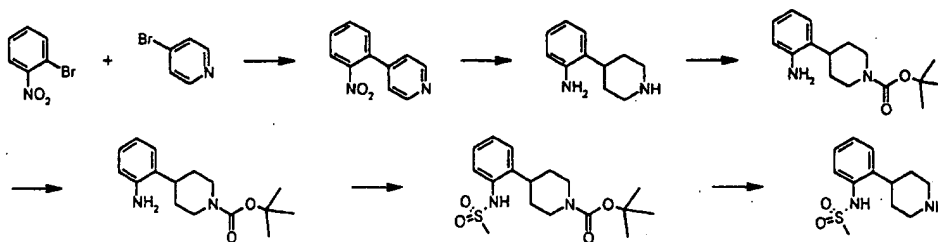
10

Example 21

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylsulfonylaminophenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

4-(2-Methylsulfonylaminophenyl)piperidine hydrochloride (0.076 g) was reacted with
 15 N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthalenecarboxamide (0.123 g) using the method described in Example 20, sub-part c. The product was converted to the citrate salt to give the title compound (0.122 g) as a white solid. MS m/z 663 (M+H). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95-6.90 (m, 10H), 3.17 (s, 3H, S, CH_3), 2.97 (s, 3H, N- CH_3).

20 The requisite amine was prepared as follows.



(a) 4-(2-Aminophenyl)piperidine.

25 Following Ullmann coupling of 2-nitrobromobenzene and 4-bromopyridine (Shimizu, N.; Kitamura, T.; Watanabe, K.; Yamaguchi, T.; Shigyo, H.; Ohta, T.; Tetrahedron Lett. 34,

3421 (1993), the title compound was prepared by hydrogenation of 4-(2-nitrophenyl)pyridine using the general method described in Example 20 sub-part (b). MS m/z 177 (M+H).

(b) 4-(2-Aminophenyl)-N-Boc-piperidine.

A solution of 4-(2-aminophenyl)piperidine (4.04 g) in water (200 mL) was adjusted to
5 pH 9 by addition of potassium carbonate and cooled in an ice-water bath. A solution of di-tert-butyl dicarbonate (5.20 g) in 1,4-dioxane (80 mL) was added dropwise. The stirred mixture was allowed to warm gradually to room temperature over 3 h. Additional potassium carbonate was added as necessary to maintain pH 9. The reaction was extracted with Et₂O.

The organic extracts were dried and evaporated. The residue was purified by
10 chromatography, with 3:1 hexanes:EtOAc as the eluent, to give the title compound (3.26 g). MS m/z 177 (M-Boc), 299 (M+Na). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.91 (s, 2H, NH₂), 4.04 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (m, 2H).

(c) 4-(2-Methylsulfonylaminophenyl)-N-Boc-piperidine.

15 Methanesulfonyl chloride (0.035 g) was added to a solution of 4-(2-aminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.070 g) and pyridine (0.027 g) in DCM (3 mL) and stirred overnight. The reaction was diluted with aqueous sodium bicarbonate and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and evaporated to give the title compound (0.093 g) as a colorless oil. MS m/z 255 (M-Boc), 377 (M+Na).

20 (d) 4-(2-Methylsulfonylaminophenyl)piperidine hydrochloride.

A solution of 4-(2-methylsulfonylaminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.093 g) was dissolved in EtOAc (5 mL) and cooled in an ice-water bath. Hydrogen chloride was bubbled through the solution for 5 min and stirring continued for an additional 5 min, then evaporated to give the desired compound (0.076 g) as a white solid. MS m/z 255 (M+H). ¹H NMR
25 (DMSO-d₆) δ 7.30 (m, 4H), 3.29 (m, 5H), 2.99 (s, 3H, S-CH₃), 1.82 (m, 4H).

Example 22

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-[2-acetamidophenyl]-1-piperidinyl)butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

30 4-(2-Acetamidophenyl)-piperidine hydrochloride (0.070 g) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.130 g) using the

method described in Example 20 sub-part c. The product was converted to the citrate salt to give the title compound (0.102 g) as a white solid. MS m/z 627 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.0 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 10H), 2.60 (s, 3H, N-CH₃), 2.04 (s, 3H, CO-CH₃).

5 The requisite amine was prepared as follows.

(a) 4-(2-Acetamidophenyl)-N-Boc-piperidine.

Acetyl chloride (0.060 g) was added to a solution of 4-(2-aminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.070 g) (Example 21 sub-part (b)) and triethylamine (0.090 g) in DCM (2 mL) and stirred overnight. The reaction was diluted with Et₂O and extracted sequentially with
10 aqueous sodium bicarbonate and 1N HCl. The organic extract was dried and evaporated to give the title compound (0.070 g) as a colorless oil. MS m/z 341 (M+Na). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (m, 4H), 7.69 (br, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

(b) 4-(2-Acetamidophenyl)piperidine hydrochloride.

15 4-(2-Acetamidophenyl)-N-Boc-piperidine (0.070 g) was deprotected using the method described in Example 21 sub-part (d) to give the desired compound (0.057 g). MS m/z 627 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.80 (br, 2H), 7.22 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.82 (m, 4H).

20 **Example 23**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-[2-(1-pyrrolidine-2,5-dione)phenyl]-1-piperidinyl)-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

4-[2-(1-Pyrrolidine-2,5-dione)phenyl]piperidine hydrochloride (0.073 g) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.116 g)
25 using the method described in Example 20 sub-part c. The product was converted to the citrate salt to give the title compound (0.081 g) as a white solid. MS m/z 667 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.51 (br, 1H), 8.63 (br, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.9-7.0 (m, 10H), 2.61 (m, 3H, N-CH₃).

The requisite 4-[2-(1-pyrrolidine-2,5-dione)phenyl]piperidine was prepared as follows.

30 (a) 4-(2-(1-Pyrrolidine-2,5-dione)phenyl)-N-Boc-piperidine.

Succinic anhydride (0.032 g) and 4-(2-aminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.070 g) (Example 21, sub-part (b)) were combined in m-xylene containing a catalytic amount of triethylamine and heated under reflux overnight. The reaction was diluted with aqueous sodium bicarbonate and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and

5 evaporated to give the title compound (0.080 g) as a white solid. MS m/z 259 (M-Boc).

(b) 4-(2-(1-Pyrrolidine-2,5-dione)phenyl)piperidine.

4-(2-(1-Pyrrolidine-2,5-dione)phenyl)-N-Boc-piperidine (0.080 g) was deprotected using the method described in Example 21 sub-part (d) to give the desired compound (0.061 g) as a white solid. MS m/z 259 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H),
10 7.14 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.83 (m, 6H), 1.85 (m, 3H), 1.68 (m, 2H).

Example 24

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-[2-{3-Methylureido}phenyl]-1-piperidinyl)butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

15 4-[2-{3-Methylureido}phenyl]piperidine hydrochloride (0.052 g) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.100 g) using the method described in Example 20 sub-part c. The product was converted to the citrate salt to give the title compound (0.125 g) as a white solid. MS m/z 642 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.63 (br, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95-6.90 (m, 11H), 6.19 (br, 1H), 2.65 (m, 3H).

20 The requisite amine was prepared as follows.

(a) 4-[2-(3-Methylureido)phenyl]-N-Boc-piperidine.

Triphosgene (0.062 g) was added to a solution of 4-(2-aminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.055 g) (Example 21 sub-part (b)) in DCM (5 mL). Triethylamine (0.025 g) was added rapidly with vigorous stirring. After 15 min 2M methylamine in THF (2 mL) was added and
25 the mixture stirred for 1h. The reaction was diluted with 1N HCl and extracted with DCM.

The organic extracts were dried and evaporated to give the title compound (0.076 g) as a colorless oil. MS m/z 234 (M-Boc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.81 (d, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

30 (b) 4-[2-(3-Methylureido)phenyl]piperidine hydrochloride.

4-[3-Methylureidophenyl]-N-Boc-piperidine (0.074 g) was deprotected using the method described in Example 21 sub-part (d) to give the desired compound (0.052 g) as a waxy solid. MS m/z 234 (M+H).

5 **Example 25**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-[2-{3-dimethylureido}phenyl]-1-piperidinyl)butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

This compound was prepared according to the method described in Example 24 substituting dimethylamine for methylamine in sub-part (a). MS m/z 656 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.63 (br, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95-6.90 (m, 11H), 2.91 (s, 6H), 2.60 (s, 3H).

Example 26

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(4-[2-dimethylaminophenyl]-1-piperidinyl)butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

15 4-(2-Dimethylaminophenyl)piperidine dihydrochloride (0.063 g) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.100 g) using the method described in Example 20 sub-part c. The product was converted to the citrate salt to give the title compound (0.105 g) as a white solid. MS m/z 613 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.95-7.0 (m, 11H), 2.59 (s, 6H), 2.55 (m, 3H).

20 The requisite amine was prepared as follows.

(a) 4-(2-Dimethylaminophenyl)-N-Boc-piperidine.

Formaldehyde (37 wt. % in water, 0.50 mL) was added to a solution of 4-(2-amino-phenyl)-N-Boc-piperidine (0.065 g) (Example 21 sub-part (b) and acetic acid (10 µL) in methanol (2 mL). The mixture was stirred for 5 min. A solution of sodium cyanoborohydride 25 (0.100 g) in methanol (2 mL) was added and the mixture stirred overnight. The reaction was concentrated, the residue mixed with aqueous sodium bicarbonate and extracted with Et₂O.

The organic extracts were dried and concentrated to give the title compound (0.071 g) as a waxy solid. MS m/z 305 (M+H).

(b) 4-(2-Dimethylaminophenyl)piperidine dihydrochloride.

4-(2-Dimethylaminophenyl)-N-Boc-piperidine (0.070 g) was deprotected using the method described in (Example 21 sub-part (d)) to give the title compound (0.063 g) as a waxy solid. MS m/z 205 (M+H).

5 **Example 27**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-[2-trifluoromethylsulfinyl-phenyl]piperidine and converted to the citrate salt. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.62 (d, 1H), 8.08 (br m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.65-6.41 (m, 10H), 4.54 (m, 1H), 4.11-1.60 (18H); MS m/z 686 (M+H).

The requisite 4-[2-trifluoromethylsulfinylphenyl]piperidine was prepared as follows.

(a) N-Phenylmethoxycarbonyl-4-[2-thiophenyl]piperidine.

Based on the procedure by Young, RN; Gauthier, JY; Coombs, W; Tetrahedron Lett., 25, 1753, (1984) a solution of N-phenylmethoxycarbonyl-4-(2-methylsulfinylphenyl)-piperidine (2.80 mmol) in trifluoroacetic anhydride (50 mL) was heated under reflux at 40 °C for 1 h. The mixture was concentrated and the residue stirred with a 1:1 mixture of methanol:triethylamine (50 mL) for 15 min. The mixture was concentrated again and purified by chromatography (15% EtOAc in hexane) to provide the product as a white precipitate (76%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.39 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10 (br d, 2H), 2.89 (m, 3H), 1.77 (br d, 2H), 1.57 (m, 2H); MS m/z 326 (M-H).

(b) N-Phenylmethoxycarbonyl-4-(2-trifluoromethylthiophenyl)piperidine.

Based on the procedure by Koshechko, VG; Kiprianova, LA; Fileleeva, LI; Tetrahedron Lett, 33 6677 (1992) a 3-neck flask fitted with a jacketed dropping funnel and a dry-ice condenser under nitrogen was charged with DMF (9.5 mL) and triethylamine (0.5 mL). The solution was stirred at room temperature and purged with a stream of nitrogen for 20 min. Trifluoromethyl iodide (0.6 mL) was condensed into the dropping funnel and N-phenylmethoxycarbonyl-4-(2-thiophenyl)piperidine (780 mg) was added to the stirring DMF solution followed by addition of methyl viologen dichloride hydrate (43 mg). Stirring was

continued for 5 min then trifluoromethyl iodide was rapidly added to the dark blue solution and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was then poured into ice water and stirred until all bubbling ceased (20 min). The mixture was extracted into Et₂O, washed with brine, dried (MgSO₄), concentrated, and purified by chromatography (25% EtOAc in hexane) to afford the product (650 mg, 70%) as a colorless oil. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.16 (br d, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (br s, 2H), 1.53 (m, 4H); MS m/z 396 (M+H).

(c) N-Phenylmethoxycarbonyl-4-(2-trifluoromethylsulfinylphenyl)piperidine.

To a solution of N-phenylmethoxycarbonyl-4-(2-trifluoromethylthiophenyl)piperidine (650 mg) in DCM (20 mL) at 0 °C was added 3-chloroperoxybenzoic acid (0.57 g) in small portions. The ice bath was removed and stirring was continued overnight. The white slurry was diluted with saturated NaHCO₃ (10 mL) and water, extracted into DCM washed with brine, dried (MgSO₄), concentrated, and purified by chromatography (25% EtOAc in hexane) to afford the product as a white solid (500 mg, 74%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.12 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.37 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 1.79 (m, 4H); MS m/z 412 (M+H).

(d) 4-(2-Trifluoromethylsulfinylphenyl)piperidine.

A solution of N-phenylmethoxycarbonyl-4-[2-trifluoromethylsulfinylphenyl]piperidine (230 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 mL) and the mixture was heated under reflux at 80 °C for 10 min. The mixture was concentrated, neutralized by addition of 2N NaOH (5 mL); extracted into chloroform, dried (MgSO₄), concentrated, and purified by chromatography (15% methanol in DCM with 1% NH₄OH) to afford the product (100 mg, 65%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H); 7.83 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); MS m/z 278 (M+H).

Example 28

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylthiophenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-(2-trifluoromethylthiophenyl)piperidine except NaOAc (2.0 eq.) was added in place of acetic acid. The product was

converted to the citrate salt. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.75 (m, 5H), 7.53-6.44 (br m, 6H), 4.49 (m, 1H), 3.45-0.85 (18H); MS m/z 670 (M+H).

The requisite 4-(2-trifluoromethylthiophenyl)piperidine was prepared as follows.

4-(2-Trifluoromethylthiophenyl)piperidine.

5 A solution of N-phenylmethoxycarbonyl-4-[2-trifluoromethylthiophenyl]piperidine in trifluoroacetic acid was Cbz-deprotected by heating under reflux (at 80 °C) for 10 min. The mixture was concentrated to provide the product as an oil. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (br d, 2H), 2.57 (m, 3H), 1.56 (m, 4H); MS m/z 262 (M+H).

10

Example 29

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-ethylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-
15 butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-[2-ethylsulfinylphenyl]piperidine and converted to the citrate salt. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.73 (m, 5H), 7.53-6.43 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.34-1.78 (21H), 1.08 (t, 3H); MS m/z 646 (M+H)

The requisite 4-[2-ethylsulfinylphenyl]piperidine was prepared as follows.

(a) N-Phenylmethoxycarbonyl-4-(2-ethylthiophenyl)piperidine.

20 Iodoethane (0.24 mL) was added to a mixture of N-phenylmethoxycarbonyl-4-(2-thiophenyl)piperidine (Example 27) (1.0 g) and K_2CO_3 (0.42 g) in DMF (10 mL). After 2 hours the solution was diluted with water and extracted into EtOAc. The organic layer was washed with brine (3x), dried (MgSO_4), concentrated, and purified by chromatography (10% EtOAc/hexane as the eluent to give the product as an oil (1.04 g, 95%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)
25 δ 7.37 (m, 5H), 7.19 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.13 (br d, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 1.70 (br d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (t, 3H); MS m/z 356 (M+H).

(b) N-Phenylmethoxycarbonyl-4-(2-ethylsulfinylphenyl)piperidine.

To a solution of N-phenylmethoxycarbonyl-4-(2-ethylthiophenyl)piperidine (1.04 g) in a 1:1 mixture of THF:methanol (30 mL) was added sodium periodate (1.88 g) and the mixture
30 was allowed to stir overnight. The white slurry was diluted with NaHCO_3 and water. The mixture was extracted into DCM, washed with brine, dried (MgSO_4), concentrated, and

purified by chromatography (25% EtOAc in hexane) as the eluent to give the product (1.0 g, 92%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.11 (br d, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.11 (t, 3H); MS m/z 372 (M+H).

(c) 4-[2-Ethylsulfinylphenyl]piperidine.

- 5 N-Phenylmethoxycarbonyl 4-[2-ethylsulfinylphenyl]piperidine was deprotected according to the method described for the deprotection of 4-[2-trifluoromethylsulfinylphenyl]-piperidine (Example 27, step (d)). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.74 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.10 (t, 3H); MS m/z 238 (M+H).

10

Example 30

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(1-methyl)ethylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

- N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(1-methyl)ethylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was prepared using the procedure described for N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-ethylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (Example 29) except 2-iodopropane was used in place of iodoethane. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.64 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.69 (m, 5H), 7.45-6.43 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.67-1.71 (19H), 1.19 (d, 3H), 0.94 (d, 3H); MS m/z 660 (M+H).

20

Example 31

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(N-methyl-N-methoxycarbonyl)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

- Using standard reductive amination conditions 4-(2-N-methyl-N-methoxycarboxamidophenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 657 (M+H).

The requisite 4-(2-N-methyl-N-methoxycarboxamidophenyl)piperidine was prepared as follows.

(a) 2-(N-Methyl-N-methoxycarboxamido)phenylpiperidine trifluoroacetate.

- 30 A mixture of 4-(2-carboxyphenyl)-1-N-Boc-piperidine (prepared by amine-protection and LiOH-mediated saponification of the methyl ester from the material obtained from

Example 20, sub-part (b)) (176 mg), oxalyl chloride (76 μ L), potassium carbonate (10 mg) and DMF (10 μ L) was stirred in DCM (5 mL) for 2 h. The mixture was concentrated to afford the acid chloride which was used without purification. To a solution of the acid chloride in DCM (10 mL) was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (62 mg),
5 and triethylamine (176 μ L). The mixture was stirred for 2 h, diluted with DCM (50 mL), washed with 1N HCl and saturated sodium bicarbonate, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to provide 2-(N-methyl-N-methoxycarboxamido)phenyl-1-N-Boc-piperidine- as a clear oil (205 mg). The material was N-deprotected by stirring for 1 h in a mixture of 5:1 DCM:trifluoroacetic acid to afford the product as the trifluoroacetate salt.

10

Example 32

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(N-methylaminocarbonyl)phenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(2-N-methylaminocarbonylphenyl)-
15 piperidine (prepared according to the procedure described in Example 31, except N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride was replaced with methyl amine (2M solution in THF)) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 627 (M+H).

20 **Example 33**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(2-N,N-dimethylaminocarbonylphenyl)piperidine (prepared according to the procedure described in Example 31, except N,O-
25 dimethylhydroxylamine hydrochloride was replaced with dimethyl amine (2M solution in THF)) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 641 (M+H).

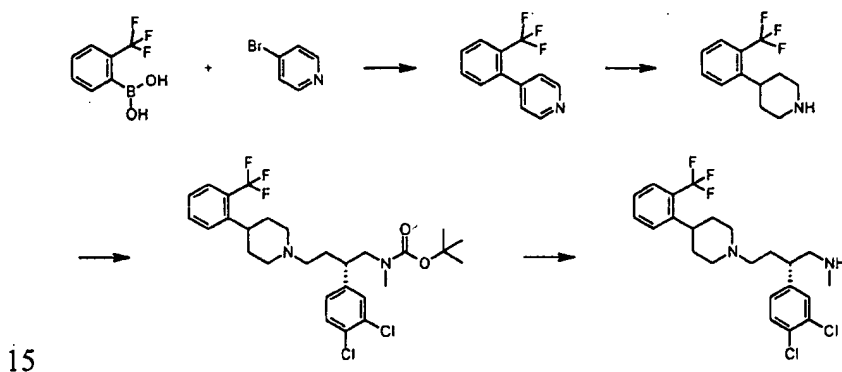
30

Example 34

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitronaphthamide citrate.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine hydrochloride (0.155 g) was dissolved in DCM (10 mL). Triethylamine (0.061 g) was added followed by 3-nitro-1-naphthoyl chloride (0.069 g) (prepared from 3-nitro-1-naphthoic acid (Kice, JL, Lotey H; J. Org. Chem., 54, 3596 (1989)) and oxalyl chloride). The mixture was stirred overnight, diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried and evaporated. The residue was purified by chromatography, with DCM:methanol (30:1) as the eluent to give the free base (0.170 g) which was converted to the citrate salt. MS: m/z 658 (M+H). ^1H NMR (DMSO d_6) δ 9.05 (m, 1H), 8.40-6.00 (m, 12H), 3.60-0.90 (m, 16H), 2.55 (m, 3H, N-CH₃).

The requisite amine was prepared as follows.



(a) 4-(2-Trifluoromethylphenyl)pyridine hydrochloride.

4-Bromopyridine hydrochloride (1.94 g) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.36 g) were combined in dry 1,2-dimethoxyethane (50 mL) under nitrogen.

20 The mixture was stirred for 20 min then 2-trifluoromethylphenylboronic acid (1.94 g) was added followed immediately by a solution of sodium carbonate (2.48 g) in water (15 mL).

The mixture was heated under reflux for 5 h, then extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and evaporated. The residue was purified by chromatography, with DCM:methanol (20:1) as the eluent to give the pyridine free base. The free base was

25 dissolved in DCM and treated with an excess of ethereal hydrogen chloride to provide the title

compound (1.96 g) as a white solid. MS: m/z 224(M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.76 (m, 2h), 7.38 (m, 1H).

(b) 4-(2-Trifluoromethylphenyl)piperidine hydrochloride.

4-(2-Trifluoromethylphenyl)pyridine hydrochloride (0.250 g) was dissolved in acetic acid (15 mL), platinum dioxide (0.100 g) was added and the mixture was shaken under hydrogen (50 psi) for 4 h. The solution was filtered, acidified with 4N HCl and evaporated to provide the piperidine hydrochloride (0.243 g) as a white solid. MS: m/z 230 (M+H). ¹H NMR (DMSO d₆) δ 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, J=9, 1H), 7.44 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

10 (c) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-N-Boc-amine.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-N-Boc-amine (0.261 g) (Miller, SC; WO 9505377) was added to a solution of 4-(2-trifluoromethylphenyl)piperidine hydrochloride (0.180 g) and triethylamine (0.076 g) in methanol (15 mL). The mixture was stirred for 5 minutes then a methanol (4 mL) solution of sodium cyanoborohydride (0.060 g) was added dropwise and the reaction was stirred overnight at ambient temperature. Methanol was evaporated and the residue partitioned between EtOAc (20 mL) and aqueous sodium bicarbonate (10 mL). The organic phase was dried and evaporated. The residue was purified by chromatography with DCM:methanol (40:1) as the eluent, to give the title compound 20 (0.328 g). MS: m/z 559 (M+H).

(d) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine hydrochloride.

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-trifluoromethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-N-Boc-amine (0.328 g) was dissolved in EtOAc (20 mL), cooled to 0 °C and 25 hydrogen chloride was bubbled through the solution for 10 minutes. The solution was evaporated to give desired title compound (0.311 g) as a white solid. MS: m/z 559 (M+H).

Example 35

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(methylsulfonyl)-4-methoxyphenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide hydrochloride.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-
5 butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.130 g) was reacted with 4-(2-methylsulfonyl-4-methoxyphenyl)piperidine (0.082 g) and the product (0.074 g) was converted to the hydrochloride salt. MS m/z 678 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.57 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95-7.00 (m, 10H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.64-1.65 (m, 19H).

The requisite 4-(2-methylsulfonyl-4-methoxyphenyl)piperidine was prepared as
10 follows.

(a) 4-(4-Methoxy-2-methylsulfonylphenyl)-N-Cbz-piperidine

To a stirred solution of sodium periodate (0.267 g) dissolved in 20 mL 1:1 THF:H₂O was added 4-(4-methoxy-2-methylthiophenyl)-N-Cbz-piperidine (0.45g) [Example 2(f)] followed by 100 μL of a 4% w/w solution of OsO₄. The mixture was stirred at room
15 temperature for 18 h, poured into 20 mL of saturated NaHCO₃, and extracted with DCM (3x30 mL). The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated to give 0.319 g of 4-(4-methoxy-2-(methylsulfonyl)phenyl)-N-Cbz-piperidine as an oil after chromatography (4:1 DCM:EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.12 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.45-4.20 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (tt, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.01-
20 2.78 (m, 2H), 1.85-1.5 (m, 4H).

(b) 4-(4-Methoxy-2-methylsulfonylphenyl)piperidine

To a solution of KOH (1.50 g) in 20 mL of 1:1 EtOH:H₂O was added 1.23 g of 4-(4-methoxy-2-methylsulfonylphenyl)-N-Cbz-piperidine. The resulting mixture was heated reflux under N₂ atmosphere for 18 h, evaporated, dissolved in 10 mL H₂O, and extracted with
25 CHCl₃. The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography (20:1 DCM in methanol containing 0.5% aqueous NH₄OH). MS m/z 270 (M+H).

Example 36

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:1.5).

A stirred solution containing 3-cyano-1-naphthoic acid (0.1 g, 0.5 mmol) [Example 1],
5 N,N-diisopropylethylamine (0.16 g, 1.27 mmol), and dry DCM (2.5 mL) was treated with a
solution of tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate (TFFH) (0.16g, 0.61
mmol) and dry DCM (1.0 mL). After 10 min, a solution containing N-[(S)-2-(3,4-dichloro-
phenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine
(Miller, SC. WO 9505377) (0.21 g, 0.51 mmol) and dry DCM (1.0 mL) was added, and the
10 solution stirred for 60 h. Additional DCM and 1M aqueous acetic acid were added. After
mixing, the layers were allowed to separate, the organic layer was removed, and the aqueous
HOAc layer was extracted with additional DCM (2x). The organic extracts were combined,
washed (saturated NaHCO₃), dried (Na₂SO₄), filtered, and the DCM evaporated in vacuo. The
residue was purified by chromatography (0-10% methanol in DCM), converted to the citrate
15 salt and isolated by filtration from Et₂O to afford the title compound (210 mg) as a white
solid. MS: m/z 592 (M+H). Analysis for C₃₂H₃₅Cl₂N₅O₂ • C₆H₈O₇ • 1.5 H₂O: calculated: C,
56.23; H, 5.71; N, 8.63. found: C, 56.31; H, 5.34; N, 8.34.

Example 37

20 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-
3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:0.75).**

Using standard acylation conditions 3-cyano-1-naphthoyl chloride (prepared from
3-cyano-1-naphthoic acid and oxalyl chloride) was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichloro-
phenyl)-4-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (Miller, SC; WO
25 9410146).

A portion of the product was converted to the citrate salt and isolated by filtration
from Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS: m/z 591 (M+H). Analysis for
C₃₃H₃₆Cl₂N₄O₂ • C₆H₈O₇ • 0.75 H₂O: calculated: C, 58.76; H, 5.75; N, 7.03. found: C,
58.80; H, 5.63; N, 6.88.

Example 38

N-[2(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-4-cyano-1-naphthalenecarboxamide citrate.

Using standard acylation conditions 4-cyano-1-naphthoyl chloride (prepared from
5 4-cyano-1-naphthoic acid and oxalyl chloride) was reacted with (S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-4-[(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)piperidinyl]butanamine (Miller, SC. WO 9505377). The product was converted to the citrate salt. MS: m/z 592 (M+H).

The requisite 4-cyano-1-naphthoic acid was prepared as follows.

(a) Methyl 4-bromo-1-naphthoate.

10 A solution of 4-bromo-1-naphthoic acid (Fischer, A; et al, J. Chem. Soc., 1426 (1958)) oxalyl chloride (2.56 g), and DMF (5 μ L) in DCM (100 mL) was stirred for 3 h, concentrated, then redissolved in DCM (5 mL). Methanol was added and stirring continued overnight.

Following concentration and purification by chromatography (DCM) the product was afforded as a white solid (4.85 g). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.83-8.77 (m, 1 H), 8.31-8.25 (m,
15 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.82-7.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3 H); MS m/z 265 (M+H).

(b) 4-cyano-1-naphthoic acid.

A solution of methyl 4-bromo-1-naphthoate (0.509 g) copper (I) cyanide, (0.174 g), 1 drop of pyridine, and DMF (5 mL) was heated under reflux at 180 $^{\circ}\text{C}$ for 5 h. The hot solution was poured into 10 mL of aqueous concentrated NH_4OH and extracted with DCM.

20 The organic phase was washed successively with 1N HCl (20 mL) and brine (40 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to afford methyl 4-cyano-1-naphthoate a colorless oil (0.213 g). MS m/z 196 (M-1). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.74-8.69 (m, 1 H), 8.29-8.15 (m, 3 H), 7.92-7.83 (m, 2H), 3.99 (s, 3 H). The methyl ester was saponified by stirring a solution of the methyl ester, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 equivalent), THF (3 mL), water (1 mL) and methanol (1
25 mL) overnight at room temperature. The solution was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with Et_2O . The aqueous layer was acidified to pH 2 by addition of 1N HCl and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with water (30 mL) and brine (40 mL), dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated to afford 4-cyano-1-naphthoic acid as an oil.

Example 39

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-6-cyano-1-naphthamide citrate.

To a stirred solution of 6-cyano-1-naphthoic acid (0.2g, 1.01mmol) in dry DCM (5 mL) was added oxalyl chloride (0.11 mL, 1.26 mmol) and 2 drops of DMF. The solution was stirred at room temperature for 3 h and concentrated to provide the acid chloride; 6-cyano-1-naphthoyl chloride (0.219g), as a off-white solid which was used without further purification.

Using standard acylation conditions (S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-4-[(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)piperidinyl]butanamine (Miller, SC.; WO 9505377) was reacted with 6-cyano-1-naphthoyl chloride and converted to the citrate salt. MS m/z 592 (M+H). Analysis for $C_{32}H_{35}Cl_2N_5O_2 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 1.0 H_2O$: calculated: C, 56.86; H, 5.65; N, 8.72. found: C, 56.81; H, 5.51; N, 8.54.

Example 40

N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) was reacted with N-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide [Example 3] and converted to the citrate salt. MS m/z 578 (M+H). Analysis for $C_{31}H_{36}ClN_5O_4 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 0.8 H_2O$: calculated: C, 56.64; H, 5.86; N, 8.92; found: C, 56.60; H, 5.74; N, 8.69.

Example 41

N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) was reacted with N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide [Example 13] and converted to the citrate salt. MS m/z 580 (M+H); analysis for $C_{31}H_{35}F_2N_5O_4 \cdot 1.07 C_6H_8O_7 \cdot 1.06 H_2O$: calculated: C, 55.88; H, 5.72; N, 8.71. found: C, 55.94; H, 5.54; N 8.51.

Example 42

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthalenecarboxamide (0.250 g) was treated with 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) (0.102 g). The free base (0.102 g) was converted to the citrate salt. MS m/z: 612 (M+H).

Example 43

10 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-6-nitro-1-naphthamide citrate.**

Using standard acylation conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (Miller, SC; WO 9505377) was reacted with 6-nitro-1-naphthoyl chloride (Dewar, MJS and Grisdale, PJ; J. Amer Chem. Soc., 15 84, 3541 (1962)) and converted to the citrate salt. MS m/z 612 (M+H); analysis for $C_{31}H_{35}Cl_2N_5O_4 \cdot 1.05 C_6H_8O_7 \cdot 0.7 H_2O$: calculated: C, 54.18; H, 5.46; N, 8.47; found: C, 54.31; H, 5.53; N, 8.18.

Example 44

20 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(N-methylaminocarbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:0.5).**

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was reacted with 4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(N-methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891). The 25 product was converted to the citrate salt. MS: m/z 648 (M+H). Analysis for $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 0.5 \cdot H_2O$: calculated: C, 57.95; H, 5.69; N, 8.24. found: C, 57.95; H, 5.63; N, 8.29.

The title compound was also converted to the citrate monohydrate (1.0:1.0:1.0).

The intermediate N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was prepared according to Example 2.

Example 45

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(N,N-dimethylamino-carbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:0.7).

- 5 Using standard reductive amination conditions 4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (Example 2). The product was converted to the citrate salt. MS m/z 662 (M+H); analysis for $C_{36}H_{41}Cl_2N_5O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 0.7 H_2O$: calculated: C, 58.16; H, 5.85; N, 8.07. found: C, 58.18; H, 10 5.74; N, 7.97.

Example 46

N-(4-[4-(Tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)-1-piperidinyl]-2-(4-chlorophenyl)-butyl)-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

- 15 Using standard reductive amination conditions N-(4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; WO 9512577) was reacted with N-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide and converted to the citrate salt. 1H NMR ($CDCl_3$) (amide rotational isomers evident) δ 8.20 (m), 7.92 (m), 7.69-7.57 (br m), 7.47-7.20 (br m), 6.93 (d, $J=8.4$), 6.82 (d, $J=8.4$), 6.67 (d, $J=7.8$), 6.51 (m) 4.62 20 (m) 3.49-3.21 (br m) 2.58 (s) 2.39-2.17 (br m) 1.95-1.79 (m); MS m/z 615.0 (M+H).

The requisite aldehyde was prepared as follows.

- (a) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

- Oxalyl chloride (195 μ L, 2.23 mmol) was added to a solution of 3-cyano-1-naphthoic acid (400 mg, 2.03 mmol) in DCM (10 mL). The solution was stirred for three hours, during 25 which time three portions (30 μ L each) of 10% DMF in DCM were added. The solution was concentrated to a white powder under reduced pressure, dried under vacuum, and dissolved in DCM (15 mL). After cooling to 0 °C, N-[2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-amine (434 mg, 2.03 mmol, dissolved in 5 mL DCM) and NaOH (1.0 M, 2.54 mL) were added. After warming to room temperature stirring was continued overnight. The mixture 30 was extracted with 30 mL portions of 0.5 M HCl and saturated sodium bicarbonate, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure to a light yellow foam (692 mg,

1.76 mmol, 87%). ¹H NMR (CDCl₃) (amide rotational isomers evident) δ 8.09 (s), 7.85 (m), 7.72-7.50 (br m), 7.43-4.35 (br m), 6.92 (d, J=6.3), 6.85 (d, J=7.8), 6.69 (m), 6.65 (m), 4.57 (br m), 3.99 (br m), 3.70 (m), 3.50-3.10 (br m), 2.67 (s), 2.03 (m), 1.89 (m), 1.58 (m); MS m/z 393.0 (M+H).

5 (b) N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

A solution of DMSO (356 μL, 5.01 mmol) in DCM (5 mL) was added dropwise over 5 min to a stirred solution of oxalyl chloride (219 μL, 2.51 mmol) in DCM (5 mL) at -70 °C.

After stirring for 15 min, N-[2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (788 mg, 2.01 mmol) was added dropwise as a solution in DCM (5 mL).

10 Stirring was continued for 45 min at -70 °C, warmed to -45 °C, and stirred for 30 min.

The solution was cooled to -70 °C and triethylamine (1.41 mL, 10.03 mmol) (dissolved in 5 mL of DCM) was added dropwise. After stirring 15 min, the mixture was allowed to warm to room temperature, diluted with DCM, and extracted with 0.5 M HCl (30 mL), saturated sodium bicarbonate (30 mL), dried (MgSO₄), and concentrated to a clear oil
15 which was purified by chromatography (50% EtOAc in hexanes) to afford the product as a clear oil (543 mg, 1.39 mmol, 70%). ¹H NMR (CDCl₃) (amide rotational isomers evident) δ 9.71 (s), 9.60 (s), 8.18 (m), 7.86 (t, J=7.8), 7.68-7.29 (m), 7.51 (m), 6.87, (t, J=7.2), 6.67 (d, J= 8.4), 6.57 (m), 4.56 (br m), 3.98, (br m), 3.71, (br m), 3.42 (m), 2.97, (m), 2.67 (m); MS m/z 391.0 (M+H).

20

Example 47

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate hydrate (1:1:2).

25 Using standard reductive amination conditions (except that acetic acid-sodium acetate buffer was substituted for acetic acid) N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (145 mg, 0.34 mmol) was reacted with 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; WO 9512577) (79.1 mg, 0.329 mmol), converted to the citrate salt, and isolated by filtration from Et₂O to afford the title
30 compound (162.5 mg) as a white powder. MS m/z 649 (M+H); analysis for C₃₄H₃₈Cl₂N₆O₃ • C₆H₈O₇ • 2.0 H₂O: calculated: C, 54.73; H, 5.74; N, 9.57; found: C, 54.92; H, 5.41; N, 9.29.

Example 48

N-[2-(4-Chlorophenyl)-4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC., WO 9512577) was reacted with N-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 635 (M+H). Analysis for $C_{33}H_{39}ClN_6O_5 \cdot 1.0 C_6H_8O_7 \cdot 1.3H_2O$: calculated: C, 56.06; H, 5.88; N, 9.88. found: C, 55.04; H, 5.74; N, 9.74.

Example 49

N-[2-(3,4-Difluorophenyl)-4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive amination conditions 4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC., WO 9512577) was reacted with N-[2-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide and converted to the citrate salt. MS m/z 637 (M+H); analysis for $C_{33}H_{38}F_2N_6O_5 \cdot 1.1 C_6H_8O_7 \cdot 1.2 H_2O$: calculated: C, 54.69; H, 5.70; N, 9.66. found: C, 54.62; H, 5.52; N, 9.46.

Example 50

20 N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-N,N-dimethylaminocarbonyl]]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide.

Using standard reductive amination conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide (0.10 g) was reacted with 4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(dimethylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) (0.060 g). The free base (0.093 g) was converted to the citrate salt. MS: m/z 682 (M+H).

Example 51

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(tetrahydro-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide.

30 Using standard reductive amination conditions N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide (0.150 g) was treated with 4-(tetrahydro-2-oxo-

1(2H)-pyrimidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)-1-piperidine (Miller, SC. WO 9512577) (0.089 g). The free base (0.123 g) was converted to the citrate salt. MS m/z 669 (M+H).

Example 52

- 5 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-{4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(N-methylaminocarbonyl)}-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide citrate.**

Using standard reductive amination conditions, N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxo-butyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide (0.300 g) was treated with 4-(2-oxo-1-piperidinyl)-4-(methylaminocarbonyl)piperidine (Miller, SC; Jacobs, RT; Shenvi, AB. EP 739891) (0.1773
10 g). The free base (0.296 g) was converted to the citrate salt. MS m/z 668 (M+H).

Example 53

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-oxobutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide

By the method of Example 3f, 3-nitro-1-naphthoyl chloride was reacted with (S)-2-
15 (3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl-N-methylamine to give N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-N-methyl-3-nitro-1-naphthamide. This was reacted by the method of Example 3g to give the title compound: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s), 9.44 (s), 9.07-9.02 (m), 8.38-6.04 (m), 4.44-1.18 (m); MS APC1, m/z = 445 (M+).

Example 54

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(4-carbamoyl-(R,S)-2-methylsulfinylphenyl)]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive alkylation conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.115 g) was reacted with 4-(4-carbamoyl-2-
25 (R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.071g) and converted to the citrate salt. MS m/z 675 (M+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70-8.58 (m, 1H), 8.25-6.40 (m, 13H), 3.60-1.50 (m, 26H); analysis for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot 1.0$ citric acid $\cdot 1.0$ $\text{H}_2\text{O} \cdot 0.25$ Et_2O : calculated; C, 57.11; H, 5.41; N, 6.20; found; C, 57.06; H, 5.18; N, 6.28.

The requisite 4-(4-carbamoyl-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine was prepared as
30 follows:

a) 4-[2-Methylsulfinyl-4-bromophenyl]piperidine.

To a stirred solution of 4-(2-sulfinylphenyl)piperidine (Jacobs, R; Shenvi, A; EP 630887) (0.496g) dissolved in 5 mL of acetic acid was added a solution of bromine (0.715 g in 15mL of acetic acid). The mixture was heated at 75 °C for 80 min. The cooled mixture
5 was quenched with 3 mL H₂O, the solvent was evaporated, and the residue was dissolved in H₂O. The aqueous mixture was basified to pH 14 by addition of KOH and extracted with CHCl₃ (3x15 mL). The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, evaporated, and purified by chromatography (19:1 DCM:methanol containing 0.5% aqueous NH₄OH) to afford the product (0.421 g) as a light yellow solid. MS m/z 302 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ
10 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.08-2.60 (m, 7H), 2.04-1.61 (m, 4H).

b) 4-[2-Methylsulfinyl-4-bromophenyl]-N-Cbz-piperidine.

To a stirred solution of 4-[2-methylsulfinyl-4-bromophenyl]piperidine (2.70 g) dissolved in 140 mL THF was added 2.60 mL triethylamine followed by 1.74 g of benzyl-
15 chloroformate. After 18 h THF was evaporated, the residue was dissolved in 100 mL DCM, extracted with 0.5 M HCl (3x40 mL), and saturated NaHCO₃ (2x50 mL). The organic extract was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give an oil which was purified by chromatography (4:1 EtOAc:DCM) to give 3.39 g of product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49-7.32 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 2.99-2.75 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.95-1.55
20 (m, 4H).

c) 4-[2-Methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]-N-Cbz-piperidine.

To a mixture of DMSO (75 mL) and MeOH (75 mL) was added 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.536 g), palladium acetate (0.331 g), 4-[2-methylsulfinyl-4-bromophenyl]-N-Cbz-piperidine (2.840 g), and 2.00 mL triethyl amine. The mixture was purged
25 with carbon monoxide for 20 min then heated at 70 °C under carbon monoxide (1 atm) for 18 h. The mixture was poured into 250 mL of H₂O and extracted with 1:1 EtOAc:Et₂O (2x75 mL). The organic layer was extracted with H₂O (5x75 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by chromatography (4:1 EtOAc:DCM) to give 2.39 g of product. MS m/z 416 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17-8.07 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.42-7.28
30 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.50-4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.55 (m, 4H).

d) 1-Benzylloxycarbonyl-4-(4-carboxy-2-(R,S)-sulfinylphenyl)piperidine

To a solution of 4-[2-methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]-N-Cbz-piperidine (0.120 g) dissolved in 10 mL 1:1 THF:H₂O was added 0.038 g LiOH. After heating the mixture at 60 °C for 18 h, 2 mL of 1M HCl was added and the mixture was extracted with
5 DCM (3x10 mL). The organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, evaporated, and purified by chromatography (10:1 DCM:methanol containing 1.5% aqueous NH₄OH) to give a solid (0.107 g). MS m/z 402 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05-7.72 (m, 3H), 7.48-7.15 (m, 5H), 6.61 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.50-4.05 (m, 2H), 2.95-2.50 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.93-1.38 (m, 4H).

10 e) 4-(4-Carbamoyl-2-(R,S)-sulfinylphenyl)piperidine.

To a solution of 1-benzylloxycarbonyl-4-(4-carboxy-2-(R,S)-sulfinylphenyl)piperidine (1.28g) dissolved in 45 mL DCM was added 1.45 mL of N,N-diisopropylethylamine. Mixture was stirred for 10 min and then 1.017g tetramethylfluoroformamidiniumhexafluorophosphate was added and stirring was continued for 1 h. At this point NH₃ was bubbled through the
15 solution for 30 min. Then 20 mL of saturated NaHCO₃ was added and the result was extracted with DCM (3x10 mL). Extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The material was recrystallized from EtOAc:MeOH (3:1). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (d, 1H), 7.85-7.78 (d, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.16 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50-4.2 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 4H); MS m/z 423 (M+Na). N-
20 deprotection of 1-benzylloxycarbonyl-4-(4-carboxamide-2-(R,S)-sulfinylphenyl)piperidine was accomplished using trifluoroacetic acid under standard conditions. ¹H NMR (CDCl₃, TFA-d₄) δ 8.17 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.42-1.95 (m, 4H); MS m/z 267 (M+H).

25 **Example 55**

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(R,S)-methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive alkylation conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.250 g) was reacted with 4-[2-(R,S)-
30 methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]piperidine (0.164 g) and converted to the citrate

salt. MS m/z 690 (M^+); 1H NMR (DMSO d_6) δ 8.70-8.58 (m, 1H), 8.20-7.40 (m, 11H), 3.89 (s, 3H), 3.55-2.30 (m, 19H), 2.20-1.50 (m, 7H).

The requisite 4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl)piperidine was prepared as follows.

5 *N*-*tert*-Butylcarbamate-4-[2-(R,S)-methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]-piperidine was prepared from 4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-bromophenyl)piperidine in an analogous fashion to that described for *N*-benzyloxycarbonyl-4-[2-(R,S)-methylsulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl]piperidine (Example 54). *N*-protection was achieved using di(*tert*-butyl)dicarbonate in dioxane solvent using aq. NaOH as the base. Carbonylation of *N*-*tert*-
10 butylcarbamate-4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-bromophenyl)piperidine was performed using a procedure like that described in Example 54 to give *N*-*tert*-butylcarbamate-4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl)piperidine. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15-8.05 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.45 (m, 4H), 1.50 (s, 9H). *N*-deprotection of *N*-*tert*-butylcarbamate-4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-methoxy-
15 carbonylphenyl)piperidine was accomplished using trifluoroacetic acid under standard conditions to give 4-(2-(R,S)-sulfinyl-4-methoxycarbonylphenyl)piperidine. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15-8.03 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 4H); MS m/z 282 (M^+H).

20 **Example 56**

***N*-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[4-hydroxy-(R,S)-2-(methylsulfinyl)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-*N*-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.**

Using standard reductive alkylation conditions *N*-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-*N*-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.429g) was reacted with 4-(4-hydroxy-2-(R,S)-
25 methylsulfinyl)phenyl)piperidine (0.239g) and converted to the citrate salt. MS m/z 648 (M^+); 1H NMR (DMSO d_6) δ 9.93-9.78 (m, 1H), 8.70-8.58 (m, 1H), 8.20-8.00 (m, 1H), 7.85-6.40 (m, 10H), 3.55-2.30 (m, 19H), 2.20-1.50 (m, 7H); analysis for $C_{35}H_{35}Cl_2N_3O_3S \cdot 1.0$ Citric Acid $\cdot 1.5$ $H_2O \cdot 0.25$ Et_2O : calculated; C, 56.92; H, 5.52; N, 4.74; found; C, 57.03; H, 5.26; N, 4.90.

30 The piperidine was prepared as follows:

a) 4-[4-Methoxy-2-methylthiophenyl]piperidine.

1-Benzyloxycarbonyl-4-[4-methoxy-2-methylthiophenyl]piperidine (Example 2) was N-deprotected using trifluoroacetic acid under standard conditions to give 4-[4-methoxy-2-methylthiophenyl]piperidine; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dm, 2H), 3.01 (tt, 1H), 2.78 (td, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (dm, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (qd, 2H); MS m/z 238 (M+H).

b) 4-[4-Hydroxy-2-methylthiophenyl]piperidine.

A mixture of pyridinium hydrobromide (20.76g) and 4-[4-methoxy-2-methylthiophenyl]piperidine (6.16 g) was heated at 225° C for 18 h. The reaction mixture was cooled, dissolved in 200 mL H₂O, adjusted to pH 7 with 1N KOH, and extracted with hexane (4 x 50 mL). The aqueous layer was concentrated under reduced pressure to give an oil which was dissolved in 200 mL EtOH and stirred for 0.5 h. The precipitate was filtered and washed with EtOH (2 x 40 mL). The filtrate and all washes were combined and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (9:1 DCM:MeOH) to give 6.06 g of 4-[4-hydroxy-2-methylthiophenyl]piperidine as the hydrobromide salt. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.43-3.30 (dm, 2H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.61 (m, 4H); MS m/z 225 (M+H).

c) 4-[4-Hydroxy-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl]piperidine.

To a rapidly stirring slurry of 4-[4-hydroxy-2-methylthiophenyl]piperidine hydrobromide (2.57g) and triethylamine (4.00 mL) in 200 mL THF was slowly added 2.50 mL of benzyl chloroformate over 10 min. The mixture was stirred for 18 h, quenched with 20 mL saturated NaHCO₃, and THF was concentrated under reduced pressure. Residue was stirred with 50 mL saturated NaHCO₃ and extracted with DCM (3 x 50 mL). Extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give an oil which was dissolved in 160 mL 1:1 THF:H₂O. To this was added 0.26 g LiOH and mixture was stirred for 18 h. THF was evaporated under reduced pressure, aqueous residue was acidified with 15 mL 1N HCl, and this was extracted with DCM (4 x 40 mL). Extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give an oil which was purified by chromatography (2:3 EtOAc:hexane) to give 1.71g of solid product; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.41-

4.25 (m, 2H), 3.04 (tt, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H); MS m/z 358 (M+H). 1-Benzyloxycarbonyl-4-[4-hydroxy-2-methylthiophenyl]piperidine was oxidized with NaIO₄ in 1:1 THF:H₂O using standard conditions to give 1-benzyloxycarbonyl-4-[4-hydroxy-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl]piperidine; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS m/z 374 (M+H). 1-Benzyloxycarbonyl-4-[4-hydroxy-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl]piperidine was N-deprotected using trifluoroacetic acid under standard conditions to give 4-[4-hydroxy-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl]piperidine and used without purification. MS m/z 240 (M+H).

10

Example 57

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[4-chloro-(R,S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using standard reductive alkylation conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.302g) was reacted with 4-(4-chloro-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.181g) and converted to the citrate salt. MS m/z 666 (M+); ¹H NMR (DMSO d₆) δ 8.70-8.58 (m, 1H), 8.20-8.00 (m, 1H), 7.85-6.40 (m, 11H), 3.50-1.50 (m, 26H); analysis for C₃₅H₃₄Cl₃N₃O₂S•1.0 citric acid•1.5 H₂O•0.25 Et₂O: calculated; C, 56.03; H, 5.26; N, 4.67; found; C, 55.98; H, 5.02; N, 4.67.

20 The requisite 4-(4-chloro-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine was prepared according to the procedures described in Example 2 except 3-chlorophenol was used in place of 3-methoxyphenol. The oxidation of the thiomethyl adduct was carried out according to the procedure described in Example 16, sub-part (e). 3-Chlorophenol (24.28g) was reacted with bromine (29.78g) to give 6.15g of 2-bromo-5-chlorophenol (minor isomer) and 24.60g 4-bromo-3-chlorophenol (major isomer) after purification by column chromatography (10:1 hexane:EtOAc); minor isomer-¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.55 (s, 1H). Major isomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.75 (s, 1H). Analytical data for all other intermediates follows. 2-Bromo-5-chloro-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)phenol; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/z 296 (M+). 4-Chloro-2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)-bromobenzene; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68-7.55 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s,

30

3H); MS m/z 296 (M+). 4-Chloro-2-(thiomethyl)bromobenzene; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H). 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-(4-chloro-2-methylthiophenyl)piperidine; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) 5.15 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); MS m/z 414 (M+Na). 1-Benzyloxycarbonyl-4-(4-chloro-2-methylthiophenyl)piperidine; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 3.07 (tt, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.45 (m, 4H); MS m/z 398 (M+Na). 1-Benzyloxycarbonyl-4-(4-chloro-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl)-piperidine; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.92-1.51 (m, 4H). 4-(4-Chloro-2-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.83-2.61 (m, 3H), 1.92-1.51 (m, 5H); MS m/z 258 (M+H).

15 **Example 58**

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-trifluoromethyl-1-naphthamide citrate hydrate.

Using standard acylation conditions, 3-trifluoromethyl-1-naphthoyl chloride (0.11 g) was reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine (0.19 g), converted to the citrate salt, and isolated by filtration from diethyl ether to afford the title compound (0.3 g) as an off-white powder.

MS APCI, m/z = 675 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.0 (broad), 8.55-8.40 (m), 8.30-8.10 (m), 7.91-7.63 (m), 7.62-7.45 (m), 7.44-7.12 (m), 7.05-6.85 (m), 3.20-2.76 (m), 2.75-2.55 (m), 2.20-1.65 (m); analysis calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 1 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 1 H_2O , C 55.60, H 5.12, N 3.16, found C 55.42, H 5.02, N 3.12.

The requisite 3-trifluoromethyl-1-naphthoyl chloride was prepared as follows.

a) 4-Bromo-2-naphthoic acid.

A solution of 4-bromo-2-naphthoic acid, methyl ester (Adcock, W; Wells, PR; Aust. J.Chem.; 18, 1965; 1351-1364) (2.23 g) in THF (50 mL) was treated with a solution of LiOH (hydrate) (0.39 g) and H_2O (25 mL). Methanol (5 mL) was added, and the mixture was stirred at 25 °C for several days. The mixture was concentrated in vacuo, treated with additional H_2O ,

washed with diethyl ether, acidified (10% aq. HCl), and extracted with a mixture of EtOAc and DCM (1:2). The extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and the solvent removed in vacuo. The off-white solid residue was triturated with diethyl ether, the solids recovered by filtration, washed with minimum diethyl ether, and dried under reduced pressure to afford the product
5 (1.6 g, 76 %) as an off-white solid. MS EI, m/z = 250 (M); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.87-7.83 (t, 1H), 7.76-7.71 (t, 1H).

b) 4-Bromo-2-thionaphthoic acid, S-ethyl ester.

A mixture containing 4-bromo-2-naphthoic acid (1.34 g) and dry DCM (15 mL) was
10 treated with oxalyl chloride (0.83 g) at 25 °C. A catalytic amount of DMF was added, the mixture stirred for 4 hours, then the DCM removed in vacuo. The solid residue was re-dissolved in dry DCM (15 mL), cooled (ice bath), and ethanethiol (0.85 mL) was added dropwise. After 10 minutes, TEA (1.6 mL) was added, and the mixture was allowed to warm to 25 °C. After stirring for 16 hrs., the mixture was diluted with 10% aq. NaHCO_3 and
15 extracted with DCM. The extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and the solvent removed in vacuo. The dark, red-orange residue was purified by chromatography (10% CH_2Cl_2 in hexane) to afford the product (1.51 g, 96.2%) as an off-white solid. MS EI, m/z = 294/296 (M); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28-8.25 (d, 1H), 7.99-7.96 (d, 1H), 7.75-7.70 (t, 1H), 7.64-7.59 (t, 1H), 3.18-3.11 (q, 2H), 1.42-1.37 (t, 3H).

20 c) 4-Bromo-2-dithionaphthoic acid, ethyl ester.

A mixture containing 4-bromo-2-thionaphthoic acid, S-ethyl ester (1.49 g), 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide (Lawesson's reagent) (1.43 g), and dry toluene (25 mL) was heated under reflux for 20 hours, allowed to cool, then diluted with diethyl ether. The solution was washed [aq. NaHCO_3 and H_2O], dried (Na_2SO_4), filtered,
25 and the solvent removed in vacuo. The dark-red residue was purified by chromatography (10% CH_2Cl_2 in hexane) to afford the product (1.35 g) (85.6%) as a red solid. MS EI, m/z = 310/312 (M); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.71-7.67 (t, 1H), 7.61-7.57 (t, 1H), 3.46-3.39 (q, 2H), 1.48-1.43 (t, 3H).

d) 1-Bromo-3-trifluoromethylnaphthalene.

30 Based on the procedure of Kuroboshi, M and Hiyama, T (Chemistry Letters, 827-830 (1992), a solution containing 4-bromo-2-dithionaphthoic acid, ethyl ester (0.18 g) and dry

DCM (4 mL) was cooled (0 °C) and treated with HF/pyridine (70:30 wt%) (0.6 mL). After several minutes, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (0.68 g) was added in one portion. The reaction was allowed to warm to 25 °C, stirred for 1.5 hours, poured into a solution of sat. aq. NaHCO₃ and NaHSO₃, and extracted with diethyl ether. The diethyl ether extracts were dried 5 (Na₂SO₄), filtered, the solvent removed in vacuo. The residue was purified by chromatography (hexane) to afford the product (0.08 g, 50%) as a colorless liquid. MS EI, m/z = 274/276 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.28 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.93 (s,d, 2H), 7.77-7.72 (t, 1H), 7.68-7.63 (t, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.91 (s).

e) 3-Trifluoromethyl-1-naphthoic acid, methyl ester

10 A mixture containing 1-bromo-3-trifluoromethylnaphthalene (0.44 g), 1,3-bis-(diphenylphosphino)propane (0.13 g), palladium acetate (0.08 g), and TEA (0.45 mL) in DMSO (10 mL) and MeOH (10 mL) was placed under an atmosphere of carbon monoxide. The mixture was heated at 70 °C for 22 hours, cooled, diluted with MeOH, filtered through celite, and rinsed with MeOH. The combined filtrates and washings were evaporated in 15 vacuo. The residue was dissolved in EtOAc, washed (with water and brine), dried (Na₂SO₄), filtered, and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by chromatography (10% DCM in heaxane) to afford the product (0.24 g) (58.6%) as a colorless liquid. MS EI, m/z = 254 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99-8.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00-9-7.97 (d, 1H), 7.78-7.72 (t, 1H), 7.67-7.63 (t, 1H), 4.04 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, 20 CDCl₃) δ -60.42 (s).

f) 3-Trifluoromethyl-1-naphthoic acid

A solution of 3-trifluoromethyl-1-naphthoic acid, methyl ester (0.23 g) in THF (5 mL) was treated with a solution of LiOH (hydrate) (0.044 g) and H₂O (1.5 mL). Methanol (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at 25 °C for 3.5 hours. The mixture was concentrated 25 in vacuo, treated with additional H₂O, acidified (1N aq. HCl), and extracted with DCM. The extracts were dried (anhyd. Na₂SO₄), filtered, and the solvent removed in vacuo to afford the product (0.21 g) (95.8%) as an off-white solid. MS EI, m/z = 240 (M); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14-9.12 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, 1H), 7.83-7.78 (t, 1H), 7.71-7.66 (t, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -61.53 (s).

30 g) 3-Trifluoromethyl-1-naphthoyl chloride

A mixture containing 3-trifluoromethyl-1-naphthoic acid (0.10 g) and dry DCM (5 mL) was treated with oxalyl chloride (0.065 g) at 25 °C. A catalytic amount of DMF was added, the mixture stirred for 4 hours, then the DCM was removed in vacuo. The solid residue was re-dissolved in dry DCM and used without further purification.

5

Example 59

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(R,S)-(methylsulfinyl)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide hydrochloride.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.150 g) was reacted with 4-(4-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.079g) and converted to the hydrochloride salt. MS m/z 632 (M⁺). ¹H NMR (DMSO d₆) δ 10.49 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90-6.50 (m, 10H), 2.73 (s, 3H), 3.77-1.70 (m, 19H).

15 **Example 60**

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[3-fluoro-4-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.213 g) was reacted with 4-(3-fluoro-4-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.120 g) and converted to the hydrochloride salt (0.276 g). mp 175-180 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.9-6.9 (m, 9H), 6.5 (br., 1H), 4.5 (br., 1H), 2.82 (two peaks, 3H), 2.5 (two peaks, 3H), 2.4-1.8(m, 6H); MS APCI, m/z = 650 (M⁺).

The requisite N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[3-fluoro-4-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine was prepared from 4-bromo-2-fluorophenol using procedures according to those described in Example 2a-h for 4-(4-methoxy-2-methylsulfinylphenyl)piperidine except for the oxidation (step g) of the intermediate 4-(3-fluoro-4-methylthiophenyl)-N-Cbz-piperidine; this was carried out as described in Example 16e and the cleavage of the Cbz-group (step h) which was carried out as described in Example 6c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (t, J = 10Hz, 1H) 7.3 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); MS APCI, m/z = 242 (M⁺);

30

Example 61

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[4-methylsulfonyloxyphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

To a stirred solution of N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[2-hydroxyphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (100 mg) in DCM (2 mL) at 0 °C was added triethylamine (0.030 mL) and methanesulfonyl chloride (0.016 mL). The stirred solution was warmed to room temperature over 2 h, additional triethylamine (two drops) and methanesulfonyl chloride (1 drop) were added, stirring continued for 30 min, and the mixture was concentrated and purified by chromatography (5-10% MeOH in DCM) (110 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 6.40-7.90 (m); 4.10 (bs); 3.50 (d, 3H); 2.40-3.45 (m); 2.13 (m); 1.60-2.00 (m); MS APCI, m/z = 664 (M⁺).

The requisite N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[2-hydroxyphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide was prepared as follows.

2-Benzyloxybromobenzene (242.3 g) was reacted with 1-benzyloxycarbonyl-4-piperidone (214.7 g) according to the method described for Example 2e to afford 4-hydroxy-4-(2-benzyloxyphenyl)-N-Cbz-piperidine (226.75 g) after extraction and chromatography using 10-30% ethyl acetate in hexanes. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.21 (m, 12H), 6.98 (m, 2H), 5.12 (s, 4H), 4.11 (br s, 3H), 3.35 (br s, 2H), 2.03 (br s, 4H). A sample of this material (235 g) was reacted with triethylsilane (405 mL) and trifluoroacetic acid (195 mL) according to the method described for Example 2f. Following extraction and chromatography (10-25% ethyl acetate in hexane), residual triethylsilane was removed by distillation (50-60 °C, 800-900 millitorr) to afford 4-(2-benzyloxyphenyl)-N-Cbz-piperidine (179.3 g). A solution of this material (4.01 g) in ethanol (60 mL) was shaken for 24 h with palladium hydroxide on carbon [Pearlman's catalyst] (2.2 g) under hydrogen (50 psi). The catalyst was removed by filtration, the filtrate was concentrated and triturated with acetone to afford 4-(2-hydroxyphenyl)-piperidine (0.75 g) as a white powder. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 3.20 (br d, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.85 (tt, 2H), 1.74 (m, 4H). Using standard reductive amination conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.213 g) was reacted with 4-(2-hydroxyphenyl)-piperidine to afford N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[2-hydroxyphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

Example 62

N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[3-methoxy-4-(R,S)-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide hydrochloride.

Using standard reductive alkylation conditions N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.128 g) was reacted with 4-(3-methoxy-4-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.080 g) and converted to the hydrochloride salt. MS m/z 662 (M⁺). ¹H NMR (DMSO d_6) δ 10.30 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90-6.85 (m, 10H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.77-1.78 (m, 16H).

The requisite 4-(3-methoxy-4-(R,S)-(methylsulfinylphenyl)piperidine was prepared according to the procedures described for Example 2, except 2-methoxyphenol was used in place of 3-methoxyphenol. Abbreviated protocols and analytical data follow.

4-Bromo-2-methoxyphenol: 2-methoxyphenol (129.03g) (used in place of 3-methoxyphenol according to Example 2) was reacted with bromine (167.94g) to give 161.78 g of product after purification by vacuum distillation. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-6.90 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.84 (s, 3H). 4-Bromo-2-methoxy-

(N,N-dimethylthiocarbamoyl)phenol: 4-bromo-2-methoxyphenol (20.45g) was reacted with N,N-dimethylthiocarbamoyl chloride (15.75g) to give 18.28 g of product after recrystallization from MeOH. MS m/z 290 (M⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.18-7.09 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). 5-Bromo-2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)-

methoxybenzene: 4-bromo-2-methoxy-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)phenol (18.28 g) was rearranged to give 13.81 g of product after recrystallization from MeOH. MS m/z 290 (M⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.19-7.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 3.01 (br s, 3H). 5-Bromo-2-(thiomethyl)methoxybenzene: 5-bromo-2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)-methoxybenzene (13.81 g) was hydrolyzed and methylated to give 10.71 g of product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-4-methylthiophenyl)piperidine: 5-bromo-2-(thiomethyl)methoxybenzene (5.49g) was reacted with 1-benzyloxycarbonyl-4-piperidone (5.72 g) to give 4.50 g of an oil after chromatography (1:1 EtOAc:hexane). MS m/z 410 (M+Na). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.21-6.92 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13-1.60 (m, 4H). 1-Benzyloxycarbonyl-4-(3-methoxy-4-methylthiophenyl)piperidine: 1-benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-

(3-methoxy-4-methylthiophenyl)piperidine (4.50 g) was reduced to yield 3.22 g of an oil after chromatography (20:1 DCM:EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.96-2.72 (m, 2H), 2.62 (tt, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.50 (m, 4H). 1-Benzylloxycarbonyl-4-(3-methoxy-4-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine: To a stirred solution of NaIO₄ (2.06g) dissolved in 40 mL 1:1 THF:H₂O was added 1-benzylloxycarbonyl-4-(3-methoxy-4-methylthiophenyl)piperidine (1.23g). The mixture was stirred at room temperature for 18 h, poured into 60 mL H₂O, and extracted with DCM (3x40 mL). Organic extracts were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated to give 0.94 g of an oil after chromatography (20:1 DCM:EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.02 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.73 (tt, 1H), 1.95-1.55 (m, 4H). 4-(3-methoxy-4-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine: 1-benzylloxycarbonyl-4-(3-methoxy-4-(R,S)-methylsulfinylphenyl)piperidine (0.94g) was hydrolyzed to give 0.52g of a white solid after chromatography (10:1 DCM:MeOH w/0.5% aq. NH₃). MS m/z 254 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.95-1.61 (m, 4H).

Example 63

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-[2-oxopyrrolidinylphenyl]]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using the reductive amination conditions described in Example 20c, 4-(2-oxopyrrolidinylphenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxo-butyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was converted to the citrate salt and recovered as a white powder. MS: m/z=653 (M+H). ¹H NMR (DMSO d₆, selected resonances) δ 8.6 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 11H), 2.50 (s, 3H, CO-N-CH₃). Analysis calculated for C₃₈H₃₈N₄O₂Cl₂, 2.8 H₂O, 1.0 citric acid, C 58.97, H 5.80, N 6.25, found C 58.89, H 5.50, N 6.16.

The requisite 4-(2-oxopyrrolidinylphenyl)piperidine was prepared as follows.

- a) Methyl 3-[N-(2-{1-[tert-butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)carbamoyl]propanoate.

3-Carbomethoxypropionyl chloride (0.120 g) was added to a solution of tert-butyl 4-(2-aminophenyl)piperidinecarboxylate (0.211 g) (Example 21) and triethylamine (0.081 g) in DCM (10 mL) and stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with 5 1N aqueous HCl. The organic phase was dried and evaporated to give the title compound (0.310 g) as a yellow oil. MS: $m/z=291$ (M-Boc). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 4.25 (br, 1H, NH), 3.72 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 6H), 1.78-1.39 (m, 7H), 1.54 (s, 9H).

- b) Methyl 4-[(2-{1-[tert-butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)amino]butanoate.

A solution of borane in tetrahydrofuran (1M, 3 mL) was added to methyl 3-[N-(2-{1- 10 [tert-butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)carbamoyl]propanoate (0.298 g) dissolved in tetrahydrofuran (12 mL) under nitrogen. The mixture was heated at reflux for 2 h, cooled to room temperature, 1N aqueous HCl (5 mL) added and stirred for an additional 15 min. The solution was partially concentrated, diluted with aqueous potassium carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried and evaporated and the residue purified by 15 chromatography, (4:1 hexanes: ethyl acetate) to give the title compound (0.110 g) as a yellow oil. MS: $m/z=277$ (M-Boc). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 4.27 (br, 1H, NH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

- c) 4-[(2-{1-[tert-Butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)amino]butanoic acid.

20 1N aqueous sodium hydroxide (0.5 mL) and methanol (0.5 mL) were added to a solution of methyl 4-[(2-{1-[tert-butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)amino]butanoate (0.110 g) in tetrahydrofuran (3 mL) and the mixture stirred for 3 hours. The reaction was diluted with 1N aqueous HCl and extracted with DCM. The organic extracts were dried and evaporated to give the title compound (0.100 g) as a yellow oil. MS: $m/z=363$ (M+H).

- 25 d) 1-(2-(4-Piperidyl)phenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride.

Diisopropylethyl amine (0.065 g), 1-hydroxybenzotriazole (0.040 g) and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.096 g) were added to 4-[(2-{1-[tert-butyloxycarbonyl]-4-piperidyl}phenyl)amino]butanoic acid hydrochloride (0.100 g) in DCM (6 mL) and the mixture stirred overnight. The reaction was diluted with 1N aqueous 30 HCl and extracted with DCM. The organic extracts were dried and evaporated to give the title compound (0.100 g) as a yellow oil. MS: $m/z=367$ (M+Na), 245 (M-Boc). This material was

N-deprotected with HCl using the conditions described for Example 21d to afford 1-(2-(4-piperidyl)phenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride. MS: $m/z=245$ (M+H).

Example 64

5 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.**

Using the reductive amination conditions described in Example 20c, 4-(2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was converted to the citrate salt and recovered
10 as a white powder. MS: $m/z=629$ (M+H). ^1H NMR (DMSO d_6 , selected resonances) δ 8.6 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 11H), 3.83 (s, 6H, Ar-N(O)CH₃), 2.50 (s, 3H, CO-N-CH₃).

The requisite 4-(2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl)piperidine was prepared as follows.

- a) 4-[2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl]piperidine hydrochloride.
- 15 3-Chloroperoxybenzoic acid (0.125 g) in DCM (2 mL) was added to tert-butyl 4-[2-N,N-dimethylaminophenyl]piperidinecarboxylate (0.220 g) in DCM (10 mL) and stirred for 1 hour. The reaction mixture was extracted sequentially with aqueous sodium sulfite and aqueous sodium bicarbonate. The organic phase was dried and evaporated to give tert-butyl 4-[2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl]piperidinecarboxylate (0.206 g) as a foamy white
20 solid. MS: $m/z=321$ (M+H). This material was N-deprotected with HCl according to the conditions described for Example 21d, to afford 4-[2-(N-oxo-N,N-dimethylamino)phenyl]-piperidine hydrochloride which was used without purification.

Example 65

25 **N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methoxycarbonylaminophenyl]-1-piperidinyl]-butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.**

Using the reductive amination conditions described in Example 20c, 4-(2-methoxycarbonylaminophenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was converted to the citrate salt and recovered
30 as a white powder. MS: $m/z = 643$ (M+H). ^1H NMR (DMSO d_6 , selected resonances) δ 8.91

(m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 10H), 6.30 (br, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CO-N-CH₃).

The requisite 4-(2-methoxycarbonylamino)phenyl)piperidine was prepared as follows.

Methyl chloroformate (0.065 g) was added to a solution of tert-butyl 4-(2-amino-
5 phenyl)piperidine carboxylate (0.172 g) (Example 21) and triethylamine in DCM (4 mL) and stirred overnight then diluted with 1N aqueous HCl. The organic phase was dried and evaporated to give tert-butyl 4-(2-methoxycarbonylamino)phenyl)piperidinecarboxylate (0.207 g) as an oil. MS: m/z=235 (M-Boc). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 4H), 6.30 (br, 1H, NH), 4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (m, 3H), 1.67 (m, 4h), 1.49 (s, 9H). This material was
10 N-deprotected with HCl according to the procedure of Example 21d, to afford 4-(2-methoxy-carbonylamino)phenyl)piperidine hydrochloride.

Example 66

**N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(methoxy-1,2-dioxoethylamino)phenyl]-1-piperi-
15 danyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate**

Using the reductive amination conditions described in Example 20c, 4-(2-(methoxy-1,2-dioxoethylamino)phenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was converted to the citrate salt and recovered as a white powder. MS: m/z=671 (M+H). ¹H NMR (DMSO d₆, selected
20 resonances) δ 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 11H), 6.45 (br, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CO-N-CH₃).

The requisite 4-(2-(methoxy-1,2-dioxoethylamino)phenyl)piperidine was prepared as follows. According to the procedure described for Example 65, tert-butyl 4-(2-aminophenyl)-piperidine carboxylate was reacted with methyl oxalylchloride (in place of methyl
25 chloroformate) to afford tert-butyl 4-(2-(methoxy-1,2-dioxoethylamino)phenyl)piperidine. MS: m/z=362 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.30 (br, 1H, NH), 4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (m, 3H), 1.67 (m, 4h), 1.51 (s, 9H). This material was N-deprotected using HCl according to the procedure described for Example 21d to afford 4-(2-(methoxy-1,2-dioxoethylamino)phenyl)piperidine.

Example 67

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)phenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

Using the reductive amination conditions described in Example 20c, 4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)phenyl]piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was converted to the citrate salt and recovered as a white powder. MS: $m/z=671$ (M+H). ^1H NMR (DMSO d_6 , selected resonances) δ 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90-6.80 (m, 11H), 4.83 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.50 (s, 3H, CO-N-CH₃).

10 The requisite 4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)phenyl]piperidine was prepared as follows.

a) Benzyl 4-[2-(methoxycarbonylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate.

Potassium carbonate (0.300 g) and methyl bromoacetate (0.300 g) were added to a solution of 1-benzylloxycarbonyl-4-(2-hydroxyphenyl)piperidine (0.544 g) in acetone (15 mL) and the mixture was heated under reflux for 48 h. The reaction was filtered, evaporated and the residue purified by chromatography, (3:1 hexanes: ethyl acetate) to give benzyl 4-[2-(methoxycarbonylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate (0.825 g) as a yellow oil. MS: $m/z=384$ (M+H). ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.62-6.70 (m, 9H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H).

b) Benzyl 4-[2-(hydroxycarbonylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate.

Benzyl 4-[2-(methoxycarbonylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate (0.825 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10 mL), methanol (3 mL), and 1N aqueous sodium hydroxide (10 mL) and stirred for 90 min. The reaction was acidified with 1N aqueous HCl and extracted with diethyl ether. The organic phase was dried and evaporated to give the title compound (0.462 g) as a colorless oil. ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.62-6.70 (m, 9H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H).

c) Benzyl 4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate.

30 A 2M solution of oxalyl chloride (1.25 mL) and a catalytic amount of DMF were added to benzyl 4-[2-(hydroxycarbonylmethoxy)phenyl]piperidinecarbamate (0.462 g) in

DCM (20 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 3 h. The reaction was concentrated, the residue re-dissolved in DCM (20 mL). A 1M solution of dimethylamine in tetrahydrofuran (10 mL) was added and stirred 1 h. The reaction was extracted sequentially with 1N aqueous HCl, aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried and evaporated to give the title compound (0.433 g) as a colorless oil. MS: $m/z=397$ (M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62-6.70 (m, 9H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H, N-CH₃), 3.03 (s, 3H, N-CH₃), 2.94 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H).

- d) 4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)phenyl]piperidine hydrochloride.
- 10 An ethanol (20 mL) solution of benzyl 4-[2-(N,N-dimethylcarbamoylmethoxy)-phenyl]piperidinecarbamate (0.425 g) was N-protected by hydrogenation at 1 atm in the presence of 5% palladium on carbon catalyst (0.200 g) for 3 h to give the title compound (0.275 g) as a colorless oil. MS: $m/z=263$ (M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25-6.70 (m, 4H, Ar-H), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-CO), 3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H, N-CH₃), 3.03 (s, 3H, N-CH₃), 2.94 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 3H).

Example 68

N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylsulfinylmethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide citrate.

- 20 30% aqueous hydrogen peroxide (0.015g) was added to a solution of N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylthiomethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide (0.070 g) in acetic acid (2 mL) and the mixture stirred for 30 min. Acetic acid was evaporated, the residue dissolved in ethyl acetate and extracted with aqueous sodium bicarbonate. The organic phase was dried and evaporated and the residue converted to the citrate salt under standard conditions to give the title compound (0.078 g) as a white powder. MS: $m/z=646$ (M+H). ^1H NMR (CDCl_3 , selected resonances) δ 8.21 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.95-7.00 (m, 11H), 4.30 (m, 1H, Ar-CH₂-S), 3.96 (m, 1H, Ar-CH₂-S), 3.22 (s, 3H, S-CH₃), 2.51 (s, 3H, N-CH₃).

a) tert-Butyl 4-(2-hydroxymethylphenyl)piperidinecarbamate

A 1M borane solution in tetrahydrofuran (6 mL) was added to a solution of tert-butyl 4-(2-hydroxycarbonylphenyl)piperidinecarbamate (0.915 g) (prepared from 4-(2-methoxycarbonylphenyl)piperidine [Example 20] by N-protection using di-tert-butyl dicarbonate followed by saponification of the methyl ester with lithium hydroxide) in tetrahydrofuran (20 mL) at 0 °C. The reaction was warmed to ambient temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with methanol and 1N aqueous HCl then extracted with diethyl ether. The organic phase was separated and extracted sequentially with aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried and evaporated to give the title compound (0.906 g) as a colorless oil. MS: $m/z=192$ (M-Boc). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 (m, 4H, Ar-H), 4.75 (d, 2H, Ar-CH₂-O), 3.05 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 1.70 (m, 5H), 1.49 (s, 9H).

b) tert-Butyl 4-(2-chloromethylphenyl)piperidinecarbamate.

Hexachloroacetone (2.61 g) was added to a solution of triphenylphosphine (0.830 g) and tert-butyl 4-(2-hydroxymethylphenyl)piperidinecarbamate (0.838 g) in toluene (25 mL). The reaction was stirred for 1 h the evaporated. The residue was purified by chromatography (6:1 hexanes: ethyl acetate) to give the title compound (0.867 g) as a colorless oil. MS: $m/z=210$ (M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 (m, 4H, Ar-H), 4.75 (s, 2H, Ar-CH₂-Cl), 3.05 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 1.70 (m, 5H), 1.49 (s, 9H).

c) 4-(2-Methylthiomethylphenyl)piperidine.

Sodium thiomethoxide (0.220 g) tetra-n-butylammonium bromide (0.100 g) and tert-butyl 4-(2-chloromethylphenyl)piperidinecarbamate (0.867 g) were combined in acetone (20 mL) under nitrogen and stirred for 6 h, then heated under reflux for 90 min. The reaction was diluted with aqueous sodium bicarbonate and diethyl ether. The organic phase was dried and evaporated and the residue purified by chromatography (6:1 hexanes: ethyl acetate) to give tert-butyl 4-(2-methylthiomethylphenyl)piperidinecarbamate (0.471 g) as a yellow oil. MS: $m/z=222$ (M-Boc). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.18 (m, 4H, Ar-H), 3.68 (s, 2H, Ar-CH₂-S), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.04 (s, 3H, S-CH₃), 1.70 (m, 5H), 1.49 (s, 9H). This material was N-deprotected with HCl according to the conditions described for Example 21d to afford 4-(2-methylthiomethylphenyl)piperidine. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 4H, Ar-H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (s, 3H, S-CH₃), 1.95 (m, 2H).

- d) N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[2-methylthiomethylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide.

Using the reductive amination conditions described in Example 63, 4-(2-methylthiomethylphenyl)piperidine was reacted with N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)]-4-oxobutyl-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide, the product was isolated by extraction and used without purification. MS: $m/z=630$ (M+H).

Example 69

- N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-ethyl-3-cyano-1-naphthamide.

Using standard acylation conditions, 3-cyano-1-naphthoic acid (0.118 g) was converted to the acid chloride and reacted with N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-ethylamine (0.336 g) (prepared according to methods described for N-[(S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methylamine, except ethyl chloroformate was used in place of acetyl chloride for the amine acylation prior to amide reduction). mp 115-118 °C (dec); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d), 8.10 (m), 7.95-7.15 (m), 6.50 (m), 3.60 (s), 3.25-2.95 (m), 2.95-2.40 (m), 2.40-1.70 (m), 1.35 (m), 0.9 (m); MS APCI, $m/z = 646$ (M $^+$).

Example 70

The following illustrates representative pharmaceutical dosage forms which may be used for the therapeutic or prophylactic administration of a compound of formula I or IX or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof hereinafter referred to as 'Compound X':

- 100 -

5	(i)	<u>Tablet 1</u>	<u>mg/tablet</u>
		'Compound X'	100.0
		Lactose	77.5
		Povidone	15.0
		Croscarmellose sodium	12.0
		Microcrystalline cellulose	92.5
		Magnesium stearate	<u>3.0</u>
			300.0
10	(ii)	<u>Tablet 2</u>	<u>mg/tablet</u>
		'Compound X'	20.0
		Microcrystalline cellulose	410.0
		Starch	50.0
		Sodium starch glycolate	15.0
		Magnesium stearate	<u>5.0</u>
			500.0
20	(iii)	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
		'Compound X'	5.9
		Lactose	392.9
		Sodium lauryl sulphate	<u>1.2</u>
			400.0
25	(iv)	<u>Capsule 2</u>	<u>mg/capsule</u>
		'Compound X'	29.6
		Lactose	331.4
		Sodium Lauryl Sulphate	<u>1.0</u>
			362.0

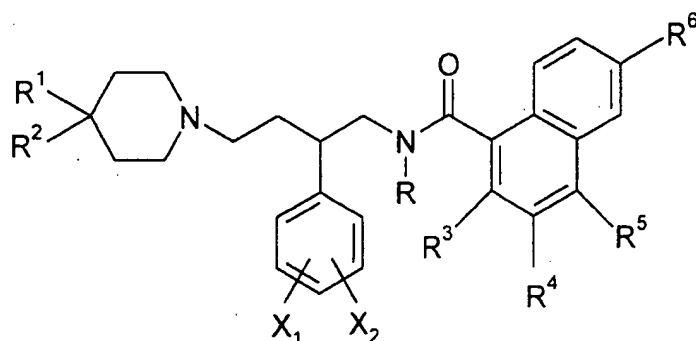
- 101 -

5	(v)	<u>Injection 1 (1 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
		'Compound X' (free acid form)	1.0
		Dibasic sodium phosphate	12.0
		Monobasic sodium phosphate	0.7
		Sodium chloride	4.5
		1.0 N Sodium hydroxide solution	q.s.
		(pH adjustment to 7.0-7.5)	
		Water for injection	q.s. ad 1 mL
15	(vi)	<u>Injection 2 (10 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
		'Compound X' (free acid form)	10.0
		Monobasic sodium phosphate	0.3
		Dibasic sodium phosphate	1.1
		Polyethylene glycol 400	200.0
		0.1 N Sodium hydroxide solution	q.s.
		(pH adjustment to 7.0-7.5)	
		Water for injection	q.s. ad 1 mL
20	(vii)	<u>Aerosol</u>	
		'Compound X'	1g
		HFA 227 or HFA 134A with 5% ethanol	

It will be appreciated that the above pharmaceutical compositions may be varied according to well-known pharmaceutical techniques to accommodate differing amounts and types of active ingredient 'Compound X'. The aerosol (vii) may be used in conjunction with a standard, metered dose aerosol dispenser.

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



(I)

wherein:

R is alkyl;

- 10 R¹ is optionally substituted phenyl, 2-oxo-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl, or 2-oxo-1-piperidinyl;

R² is hydrogen, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxy carbonyl, alkanoylamino, acyl, alkyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl where the alkyl groups are the same or different, hydroxy, thioacyl, thiocarbamoyl, N-alkylthiocarbamoyl, or N,N-dialkylthiocarbamoyl where
15 the alkyl groups are the same or different.

X₁ and X₂ are independently hydrogen or halo, provided that at least one of X₁ or X₂ is halo; and

R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are independently hydrogen, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, or alkylsulfonyl, provided that at least one of R³, R⁴, R⁵, and R⁶ is not
20 hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is phenyl optionally substituted by

- 25 C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylthio; C₁₋₆alkylsulfinyl; C₁₋₆alkylsulfonyl; C₁₋₆alkoxy; hydroxy; amino; halo; carboxy; C₁₋₆alkoxycarbonyl; nitro; C₁₋₆alkylamino; di-C₁₋₆alkylamino; trifluoromethyl; carbamoyl; C₁₋₆alkylcarbamoyl; di-C₁₋₆alkylcarbamoyl; trifluoromethylthio; trifluoromethylsulfinyl; trifluoromethylsulfonyl; C₁₋₆alkanesulfonamido; C₁₋₆alkanoyl;

N-C₁₋₆alkoxy, N-C₁₋₆alkylamino; C₁₋₆alkanoylamino; ureido; C₁₋₆alkylureido; di-C₁₋₆alkylureido; C₁₋₆alkylsulfonyloxy; 2-oxopyrrolidino; N-oxo-N,N-di-C₁₋₆alkylamino; C₁₋₆alkoxycarbonylamino; C₁₋₆alkoxycarbonylcarbonylamino; C₁₋₆alkylcarbamoylC₁₋₆alkoxy; di-C₁₋₆alkylcarbamoyl-

5 C₁₋₆alkoxy; and C₁₋₆alkyl substituted by any of the hereinabove substituents.

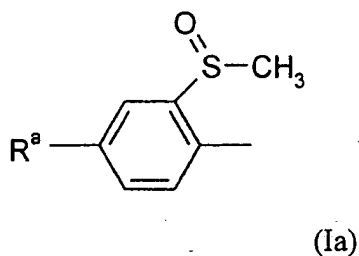
3. A compound according to either claim 1 or claim 2 wherein R¹ is a phenyl group substituted in the ortho-position by C₁₋₆alkylthio; C₁₋₆alkylsulfinyl; C₁₋₆alkylsulfonyl; trifluoromethylthio; trifluoromethylsulfinyl; C₁₋₆alkanesulfonamido; C₁₋₆alkanoyl;

10 C₁₋₆alkoxycarbonyl; succinamido; carbamoyl; C₁₋₆alkylcarbamoyl; di-C₁₋₆alkylcarbamoyl; C₁₋₆alkoxy; C₁₋₆alkylcarbamoyl; C₁₋₆alkanoylamino; ureido; C₁₋₆alkylureido, di-C₁₋₆alkylureido; amino; C₁₋₆alkylamino or di-C₁₋₆alkylamino and optionally is further substituted.

15 4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R¹ is phenyl substituted in the ortho-position by methylsulfinyl, methylsulfonyl, methylureido, dimethylureido, amino, methylamino or dimethylamino.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R¹ is:

20

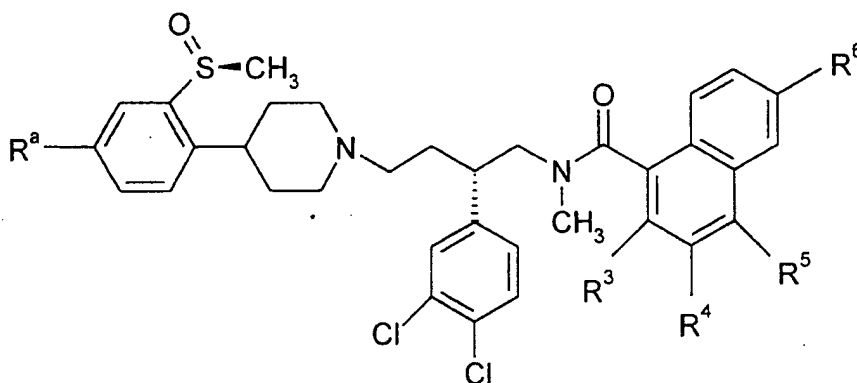


wherein R^a is hydrogen, C₁₋₆alkoxy, halo, C₁₋₆alkylsulfinyl or carboxy.

25

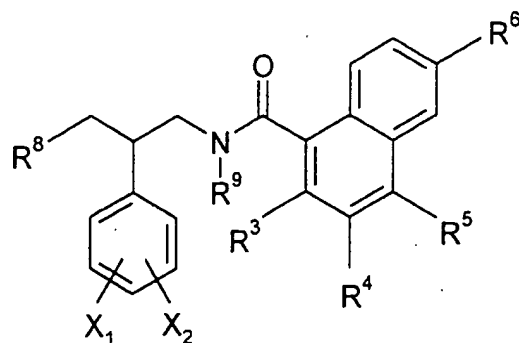
6. A compound according to any one of claims 1-5 wherein R¹ is phenyl and any ortho-methylsulfinyl substituent has the (S)-configuration.

7. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R¹ is 2-oxotetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl.
8. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R¹ is 2-oxo-1-piperidinyl.
9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R² is hydrogen.
10. A compound according to any one of claims 1 to 6 which is:



wherein R^a is hydrogen, C₁₋₆alkoxy, halo, C₁₋₆alkylsulfinyl or carboxy; R³ is hydrogen; R⁴ is cyano or nitro; R⁵ is hydrogen or cyano; and R⁶ is hydrogen.

11. N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-[(S)-2-methylsulfinylphenyl]-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. N-[(S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-{4-methoxy-(S)-2-methylsulfinylphenyl}-1-piperidinyl]butyl]-N-methyl-3-cyano-1-naphthamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. A compound of the formula (IX):



(IX)

wherein R^9 is hydrogen or a group R as defined in claim 1, X_1 , X_2 and R^3 - R^6 are as defined in
 5 claim 1; and R^8 is $-CHO$, $-CH_2OR^{10}$ wherein R^{10} is hydrogen or an ester thereof or C_{1-6} alkyl,
 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor thereof.

14. A compound according to any one of claims 1-10 and 13 in the form of a base or
 pharmaceutically acceptable salt wherein R is methyl.

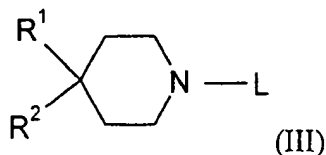
10

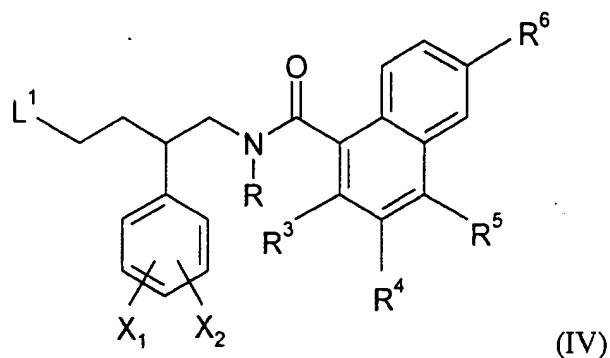
15. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to any one of
 claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method of treating a disease condition wherein antagonism of at least one
 15 tachykinin receptor is beneficial which comprises administering to a patient in need thereof an
 effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14.

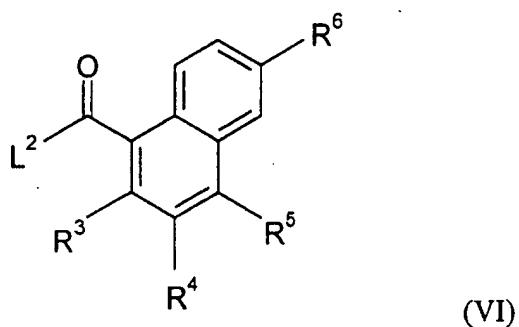
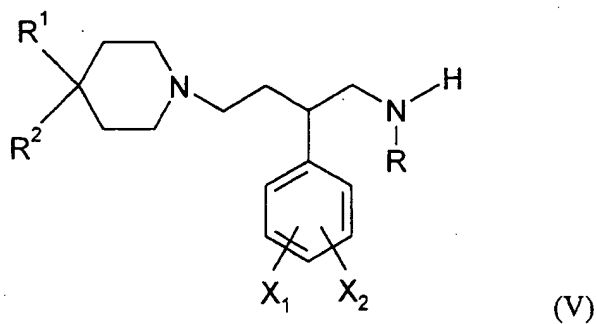
17. A process for preparing a compound of the formula (I) or a pharmaceutically
 acceptable salt or an in vivo hydrolysable precursor thereof which process comprises:

20 a) reacting a compound of the formula (III) with a compound of the formula (IV):





- wherein R, R¹-R⁶, X₁ and X₂ are as defined in claim 1; and L and L¹ are groups such that
- 5 reductive amination of the compounds of the formulae (III) and (IV) forms a N-C bond; or
- b) reacting a compound of the formula (V) with a compound of the formula (VI):



10

wherein R¹-R⁶, R², X₁ and X₂ are as defined in claim 1; and L² is a leaving group; wherein any other functional group is protected, if necessary, and:

- i) removing any protecting groups;

- ii) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 99/02178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/24 C07D211/34 A61K31/445 C07D211/28 C07D211/26
C07D401/10 C07D211/18 C07D401/04 C07D211/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 559 538 A (SANOFI ELF) 8 September 1993 (1993-09-08) page 21; examples	1,16
A	EP 0 630 887 A (ZENECA LTD) 28 December 1994 (1994-12-28) cited in the application claim 1; examples	1,16
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 1999

Date of mailing of the international search report

08/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/GB 99/02178

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EMONDS-ALT X ET AL: "PHARMACOLOGICAL PROFILE AND CHEMICAL SYNTHESIS OF SR 48968, A NON -PEPTIDE ANTAGONIST OF THE NEUROKININ A (NK2) RECEPTOR" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 5, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 925-930, XP002068450 ISSN: 0960-894X compound 13	1,16
A	EP 0 515 240 A (SANOFI ELF) 25 November 1992 (1992-11-25) page 23; claim 1	1,16
A	EP 0 428 434 A (SANOFI SA) 22 May 1991 (1991-05-22) claim 1; table I	1,16
A	EP 0 474 561 A (SANOFI SA) 11 March 1992 (1992-03-11) claim 1; examples 6,29,30	1,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national application No.

PCT/GB 99/02178

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim 16
is directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 99/02178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0559538 A	08-09-1993	FR 2688218 A	10-09-1993
		FR 2688219 A	10-09-1993
		CA 2090785 A	04-09-1993
		WO 9318002 A	16-09-1993
		HU 70167 A	28-09-1995
		JP 6507425 T	25-08-1994
		MX 9301158 A	01-09-1993
		US 5674881 A	07-10-1997
		US 5773620 A	30-06-1998
EP 0630887 A	28-12-1994	AT 182583 T	15-08-1999
		AU 673063 B	24-10-1996
		AU 6320394 A	15-12-1994
		CA 2124048 A	25-11-1994
		CN 1098094 A	01-02-1995
		DE 69419667 D	02-09-1999
		FI 942381 A	25-11-1994
		HU 70445 A	30-10-1995
		IL 109734 A	24-09-1998
		IL 120895 A	24-09-1998
		JP 6340625 A	13-12-1994
		NO 941906 A	25-11-1994
		NZ 260566 A	26-07-1996
		US 5654299 A	05-08-1997
EP 0515240 A	25-11-1992	FR 2676054 A	06-11-1992
		AT 158574 T	15-10-1997
		AU 657321 B	09-03-1995
		AU 1591892 A	05-11-1992
		CA 2067924 A	04-11-1992
		CS 9201328 A	18-11-1992
		DE 69222352 D	30-10-1997
		DE 69222352 T	09-04-1998
		DK 515240 T	11-05-1998
		ES 2109987 T	01-02-1998
		FI 921950 A	04-11-1992
		GR 3025277 T	27-02-1998
		HU 65273 A, B	02-05-1994
		IL 101762 A	16-10-1996
		JP 5140103 A	08-06-1993
		MX 9202026 A	01-11-1992
		NO 178572 B	15-01-1996
		NZ 242584 A	27-04-1995
		RU 2089547 C	10-09-1997
		US 5606065 A	25-02-1997
		US 5411971 A	02-05-1995
EP 0428434 A	22-05-1991	FR 2654100 A	10-05-1991
		FR 2663329 A	20-12-1991
		AU 668018 B	18-04-1996
		AU 5924594 A	02-06-1994
		AU 649973 B	09-06-1994
		AU 6583890 A	23-05-1991
		CA 2029275 A	07-05-1991
		FI 97540 B	30-09-1996
		FI 952956 A	15-06-1995
		FI 952957 A	15-06-1995
		FI 980227 A	02-02-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 99/02178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0428434 A		IL 96241 A	31-03-1996
		IL 111292 A	31-03-1996
		JP 3206086 A	09-09-1991
		LV 10713 A	20-06-1995
		LV 10713 B	20-10-1995
		MX 9203638 A	01-09-1992
		NO 177299 B	15-05-1995
		NO 950239 A,B,	07-05-1991
		NO 950240 A,B,	07-05-1991
		PL 166565 B	30-06-1995
		PL 166582 B	30-06-1995
		PT 95790 A	13-09-1991
		RU 2084453 C	20-07-1997
		US 5686609 A	11-11-1997
		US 5618938 A	08-04-1997
		US 5317020 A	31-05-1994
		PL 165758 B	28-02-1995
		PL 165854 B	28-02-1995
EP 0474561 A	11-03-1992	FR 2666335 A	06-03-1992
		FR 2678267 A	31-12-1992
		AT 174332 T	15-12-1998
		AU 657272 B	09-03-1995
		AU 8354291 A	12-03-1992
		CA 2050639 A,C	06-03-1992
		CS 9102724 A	18-03-1992
		DE 69130597 D	21-01-1999
		DE 69130597 T	20-05-1999
		ES 2127722 T	01-05-1999
		FI 914174 A,B,	06-03-1992
		HU 9500521 A	30-10-1995
		IL 99320 A	31-07-1995
		JP 2620435 B	11-06-1997
		JP 4261155 A	17-09-1992
		LT 585 A,B	27-12-1994
		LV 10606 A	20-04-1995
		LV 10606 B	20-04-1996
		NO 177226 B	02-05-1995
		NZ 239661 A	27-06-1994
		PL 167994 B	30-12-1995
		PT 98849 A,B	31-07-1992
		SG 47703 A	17-04-1998
		RU 2070196 C	10-12-1996
		US 5350852 A	27-09-1994
		US 5236921 A	17-08-1993
		MX 9102003 A	01-12-1992